

***ISABEL CRISTINA DOS SANTOS BRAYNER***

***APLICAÇÃO DO PARADIGMA AUDITIVO “ODDBALL” NO  
ESTUDO DO P300: NORMATIZAÇÃO PARA FAIXA ETÁRIA DE  
7-14 ANOS E AVALIAÇÃO DE CRIANÇAS COM DIFICULDADE  
DE APRENDIZAGEM COM E SEM TRANSTORNO DE DÉFICIT  
DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE***

***CAMPINAS***

***2003***

***ISABEL CRISTINA DOS SANTOS BRAYNER***

***APLICAÇÃO DO PARADIGMA AUDITIVO “ODDBALL” NO  
ESTUDO DO P300: NORMATIZAÇÃO PARA FAIXA ETÁRIA DE  
7-14 ANOS E AVALIAÇÃO DE CRIANÇAS COM DIFICULDADE  
DE APRENDIZAGEM COM E SEM TRANSTORNO DE DÉFICIT  
DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação  
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre  
em Ciências Médicas, área de Neurologia.*

***ORIENTADOR: ELIZABETH MARIA APARECIDA BARASNEVICIUS QUAGLIATO***

***CAMPINAS***

***2003***

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

B739a                      Brayner, Isabel Cristina dos Santos  
                                Aplicação do paradigma auditivo “oddball” no estudo do P300:  
                                normatização para faixa etária de 7-14 anos e avaliação de crianças com  
                                dificuldade de aprendizagem com e sem transtorno de déficit de atenção /  
                                hiperatividade    / Isabel Cristina dos Santos Brayner. Campinas, SP : [s.n.],  
                                2003.

Orientador : Elizabeth Maria Aparecida Barasnevicus Quagliato  
Dissertação ( Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade  
de Ciências Médicas.

1. \*Potenciais evocados. 2. Neurofisiologia. 3. Cognição. I. Elizabeth  
Maria Aparecida Barasnevicus Quagliato. II. Universidade Estadual de  
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

## **BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

### **Orientador:**

Prof.Dr<sup>a</sup>. Elizabeth Maria Aparecida Barasnevicius Quagliato

### **Membros:**

1. Prof.Dr. José de Oliveira Ávila

2. Prof.Dr<sup>a</sup>. Glória Maria Almeida Souza Tedrus

Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, área de concentração em Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 25/08/2003

## ***AGRADECIMENTOS***

---

Aos colaboradores, funcionários, professores, pais e alunos das escolas “Dr.Sérgio Porto” e “Barão Geraldo de Rezende” pela cooperação voluntária e desinteressada neste estudo.

	<i>PÁG.</i>
<b>RESUMO</b> .....	<i>xii</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>xv</i>
<b>1-INTRODUÇÃO</b> .....	17
1.1-Apresentação.....	18
1.2-Características do P300.....	20
1.3-Geradores do P300.....	23
1.4-Atenção.....	24
1.4.1-Aspectos gerais.....	24
1.4.2-Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade.....	25
1.4.3-O estudo dos potenciais endógenos no TDAH.....	26
1.5-Distúrbio e Dificuldade de Aprendizagem: conceitos gerais.....	28
<b>2-OBJETIVOS</b> .....	31
<b>3-CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	33
3.1-População de referência.....	34
3.1.1-Grupo-controle.....	34
3.1.2-ruos clínicos.....	34
3.2-Casuística.....	34
3.2.1-Grupo-controle.....	34
3.2.2-Grupo: Dificuldade de Aprendizagem.....	35
3.2.3-Grupo: Dificuldade de Aprendizagem com Transtorno de Déficit de Atenção/ Hiperatividade.....	36

3.2.4-Subgrupo: Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade Tipo Predominantemente Hiperativo-Impulsivo.....	37
3.3-Métodos de avaliação.....	38
3.3.1-Avaliação pedagógica.....	38
3.3.2-Análise clínica-neuropsicológica.....	38
3.3.3-Estudo do P300.....	39
3.3.4-Método estatístico.....	41
<b>4-RESULTADOS.....</b>	<b>42</b>
4.1-Identificação da população de estudo.....	43
4.1.1-Grupo-controle.....	43
4.1.2-Grupo: Dificuldade de Aprendizagem.....	43
4.1.3-Grupo: Dificuldade de Aprendizagem com Transtorno de Déficit de Atenção/ Hiperatividade.....	44
4.1.4-Subgrupo: Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade Tipo Predominantemente Hiperativo-Impulsivo.....	45
4.2-Estudo do P300.....	46
4.2.1-Análise dos grupos.....	46
4.2.1.1-Controle.....	46
4.2.1.2-Distúrbio de Aprendizagem.....	48
4.2.1.3-Grupo: DA-TDAH.....	48
4.2.1.4-Subgrupo: TDAH Tipo Predominantemente Hiperativo-Impulsivo.....	49
4.2.2-Comparação entre os grupos.....	49
4.2.3-Análise das relações entre as variáveis do grupo controle.....	51
<b>5-DISSCUSSÃO.....</b>	<b>58</b>

5.1-Características gerais da amostra.....	59
5.2-Estudo normativo do P300.....	59
5.2.1-Análise da médias e desvios-padrão.....	59
5.2.2-Análise das relações entre as variáveis.....	61
5.3-Análise comparativa entre os grupos.....	62
5.4-Limitações do estudo.....	65
5.5-Comentários finais.....	66
<b>6-CONCLUSÕES.....</b>	<b>67</b>
<b>7-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>69</b>
<b>8-ANEXOS.....</b>	<b>80</b>



## *LISTA DE ABREVIATURAS*

---

Ampl	Amplitude
DA	Dificuldade da Aprendizagem
DP	Desvio-padrão
CzP3Ampl	Amplitude do P3 no eletrodo Cz
FzP3Ampl	Amplitude do P3 no eletrodo Fz
CzP3Lat	Latência do P3 no eletrodo Cz
FzP3Lat	Latência do P3 no eletrodo Fz
H.C.	Hospital de Clínicas
Lat	Latência
ms	milissegundos
S.N.C	Sistema Nervoso Central
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade
TDAH/PH	Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade Tipo Predominantemente Hiperativo-Impulsivo
μV	microVolts
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

## ***LISTA DE TABELAS***

---

	<b><i>PÁG.</i></b>
<b>Tabela 1</b> - Tabela de frequência da variável Idade para o grupo-controle.....	43
<b>Tabela 2</b> - Tabela de frequência da variável Idade para o grupo Dificuldade de Aprendizagem.....	44
<b>Tabela 3</b> - Tabela de frequência da variável Idade do grupo DA-TDAH.....	45
<b>Tabela 4</b> - Tabela de frequência da variável Idade do subgrupo TDAH/PH.....	45
<b>Tabela 5</b> - Estatísticas descritivas das variáveis Latência em Fz e Cz, Amplitude em Fz e Cz para o grupo-controle.....	47
<b>Tabela 6</b> - Estatísticas descritivas das variáveis Latência em Fz e Cz e Amplitude em Fz e Cz para o grupo DA.....	48
<b>Tabela 7</b> - Estatísticas descritivas das variáveis Latência em Fz e Cz e Amplitude em Fz e Cz para o grupo DA-TDAH.....	48
<b>Tabela 8</b> - Estatísticas descritivas das variáveis Latência em Fz e Cz e Amplitude em Fz e Cz para o subgrupo TDAH/PH.....	49
<b>Tabela 9</b> - Comparação dos grupos – Resultado da ANOVA com transformação “rank”.....	50
<b>Tabela 10</b> – Comparação dos grupos – Resultado da ANCOVA com transformação “rank” ajustada para Sexo e Idade.....	51
<b>Tabela 11</b> - Resultado da análise de regressão da variável Latência do P3 em Fz em função da idade.....	52
<b>Tabela 12</b> – Resultado da análise de regressão da variável Latência do P3 em Cz em função da idade.....	53

<b>Tabela 13</b> – Resultado da análise de regressão da variável Amplitude do P3 em Fz em função da idade.....	55
<b>Tabela 14</b> – Resultado da análise de regressão da variável Amplitude do P3 em Cz em função da idade.....	56
<b>Tabela 15</b> – Estatística das variáveis Latência e Amplitude do P300 em Fz e Cz para o grupo controle em relação ao sexo.....	57

	<b>PÁG.</b>
<b>Figura 1</b> – Dados do estudo do P300 em indivíduo do grupo-controle.....	46
<b>Figura 2</b> – Dados do P300 em indivíduo do grupo-controle.....	47
<b>Figura 3</b> – Dados do registro do P300 em criança com TDAH.....	50
<b>Figura 4</b> – Distribuição dos valores de idade e latência do P3 em Fz e a reta de regressão estimada.....	52
<b>Figura 5</b> - Gráfico dos resíduos em relação aos valores preditos para latência do P3 em Fz (FzP3Lat).....	53
<b>Figura 6</b> - Distribuição dos valores de idade e latência do P3 em Cz e a reta de regressão estimada.....	54
<b>Figura 7</b> - Gráfico dos resíduos em relação aos valores preditos para latência do P3 em Cz.....	54
<b>Figura 8</b> - Distribuição dos valores de idade e amplitude do P3 em Fz e a reta de regressão estimada.....	55
<b>Figura 9</b> - Distribuição dos valores de idade e amplitude em Cz e a reta de regressão estimada.....	56



***RESUMO***

O P300 ou P3 é um potencial evocado de longa latência, relacionado a vários aspectos do processamento cognitivo. Seu estudo na Dificuldade de Aprendizagem e no Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade tem recebido crescente interesse na literatura. Os objetivos deste estudo foram: 1) estabelecer os valores de latência e amplitude do P300 em crianças na faixa etária de 7-14 anos de idade, classificadas nos seguintes grupos: a) controle, b) com Dificuldade de Aprendizagem sem Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (grupo DA), c) com Dificuldade de Aprendizagem e Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (grupo DA-TDAH) e no subgrupo de crianças com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade Tipo Predominantemente Hiperativo-Impulsivo (subgrupo TDAH/PH), 2) Comparar os valores de latência e amplitude do P300 em Cz e Fz entre os grupos e o subgrupo acima, 3) Verificar a possibilidade de existência de uma relação linear entre as variáveis Latência e Amplitude do P300 e a variável Idade no grupo-controle. O grupo-controle (n=46) apresentou latência média do P300 em Fz (FzP3Lat) =  $330.43 \pm 45.88$  ms; latência média em CZ (CzP3Lat) =  $329.17 \pm 48.21$  ms; amplitude média do P300 em Fz (FzP3Ampl) =  $10.35 \pm 6.03$   $\mu$ V; amplitude média do P300 em Cz (CzP3Ampl) =  $12.85 \pm 7.74$   $\mu$ V. Para o grupo DA (n=24) os valores encontrados foram os seguintes: FzP3Lat =  $383.92 \pm 75.82$  ms; CzP3Lat =  $384.83 \pm 74.82$  ms; FzP3Ampl =  $7.25 \pm 5.86$   $\mu$ V, CzP3Ampl =  $11.19 \pm 8.72$   $\mu$ V. Para o grupo DA-TDAH (n=36) foram obtidos os seguintes valores: FzP3Lat =  $386.28 \pm 75.79$  ms; CzP3Lat =  $384.11 \pm 73.33$  ms; FzP3Ampl =  $9.43 \pm 7.62$   $\mu$ V; CzP3Ampl =  $12.29 \pm 9.60$   $\mu$ V e para o subgrupo TDAH/PH (n=10) os valores foram: FzP3Lat =  $413.20 \pm 95.19$  ms; CzP3Lat =  $406.60 \pm 90.42$  ms; FzP3Ampl =  $11.75 \pm 9.78$   $\mu$ V; CzP3Ampl =  $12.32 \pm 9.53$   $\mu$ V. O estudo comparativo, entre os grupos acima, através da análise de covariância ANCOVA ajustada para sexo e idade não demonstrou diferenças estatisticamente significativas nos valores de latência e amplitude do P300 entre os grupos e o subgrupo amostrados. No grupo-controle foi observada uma correlação negativa entre as variáveis Latência do P300 e Idade com  $r = -0.32$  em Fz e  $r = -0.33$  em Cz. A variável Amplitude do P300 não se correlacionou com a idade. Não foram encontradas diferenças nos valores de amplitude e latência em relação aos sexos. Conclui-se que, neste estudo, os valores de amplitude e latência do P300 não foram significativamente diferentes nos grupos clínicos em relação ao grupo-controle, não sendo portanto capaz de sinalizar a Dificuldade de Aprendizagem ou o Transtorno de Déficit de

Atenção/Hiperatividade. Neste estudo, a idade foi um fator de forte influência na determinação dos valores de latência do P300, devendo ser considerada na interpretação dos resultados do exame, entretanto não interferiu, significativamente, nos valores de amplitude do P300.

O P300 ou P3 é um potencial evocado de longa latência, relacionado a vários aspectos do processamento cognitivo. Seu estudo na Dificuldade de Aprendizagem e no Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade tem recebido crescente interesse na literatura. Os objetivos deste estudo foram: 1) estabelecer os valores de latência e amplitude do P300 em crianças na faixa etária de 7-14 anos de idade, classificadas nos seguintes grupos: a) controle, b) com Dificuldade de Aprendizagem sem Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (grupo DA), c) com Dificuldade de Aprendizagem e Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (grupo DA-TDAH) e no subgrupo de crianças com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade Tipo Predominantemente Hiperativo-Impulsivo (subgrupo TDAH/PH), 2) Comparar os valores de latência e amplitude do P300 em Cz e Fz entre os grupos e o subgrupo acima, 3) Verificar a possibilidade de existência de uma relação linear entre as variáveis Latência e Amplitude do P300 e a variável Idade no grupo-controle. O grupo-controle (n=46) apresentou latência média do P300 em Fz (FzP3Lat) =  $330.43 \pm 45.88$  ms; latência média em CZ (CzP3Lat) =  $329.17 \pm 48.21$  ms; amplitude média do P300 em Fz (FzP3Ampl) =  $10.35 \pm 6.03$   $\mu$ V; amplitude média do P300 em Cz (CzP3Ampl) =  $12.85 \pm 7.74$   $\mu$ V. Para o grupo DA (n=24) os valores encontrados foram os seguintes: FzP3Lat =  $383.92 \pm 75.82$  ms; CzP3Lat =  $384.83 \pm 74.82$  ms; FzP3Ampl =  $7.25 \pm 5.86$   $\mu$ V, CzP3Ampl =  $11.19 \pm 8.72$   $\mu$ V. Para o grupo DA-TDAH (n=36) foram obtidos os seguintes valores: FzP3Lat =  $386.28 \pm 75.79$  ms; CzP3Lat =  $384.11 \pm 73.33$  ms; FzP3Ampl =  $9.43 \pm 7.62$   $\mu$ V; CzP3Ampl =  $12.29 \pm 9.60$   $\mu$ V e para o subgrupo TDAH/PH (n=10) os valores foram: FzP3Lat =  $413.20 \pm 95.19$  ms; CzP3Lat =  $406.60 \pm 90.42$  ms; FzP3Ampl =  $11.75 \pm 9.78$   $\mu$ V; CzP3Ampl =  $12.32 \pm 9.53$   $\mu$ V. O estudo comparativo, entre os grupos acima, através da análise de covariância ANCOVA ajustada para sexo e idade não demonstrou diferenças estatisticamente significativas nos valores de latência e amplitude do P300 entre os grupos e o subgrupo amostrados. No grupo-controle foi observada uma correlação negativa entre as variáveis Latência do P300 e Idade com  $r = -0.32$  em Fz e  $r = -0.33$  em Cz. A variável Amplitude do P300 não se correlacionou com a idade. Não foram encontradas diferenças nos valores de amplitude e latência em relação aos sexos. Conclui-se que, neste estudo, os valores de amplitude e latência do P300 não foram significativamente diferentes nos grupos clínicos em relação ao grupo-controle, não sendo portanto capaz de sinalizar a Dificuldade de Aprendizagem ou o Transtorno de Déficit de



Atenção/Hiperatividade. Neste estudo, a idade foi um fator de forte influência na determinação dos valores de latência do P300, devendo ser considerada na interpretação dos resultados do exame, entretanto não interferiu, significativamente, nos valores de amplitude do P300.



## ***ABSTRACT***

The P300 or P3 is a cognitive event related latency potential. Literature shows a growing interest in the use of the P300 in the study of Learning Difficulty and Attention Deficit/Hyperactive Disorder. The study aims at: 1) establishing the P300 latency and amplitude values in children between 7 to 14 years old, classified according to the following groups: a) Control, b) Learning Difficulty without Attention Deficit /Hyperactive Disorder (Group AD) , c) Learning Difficulty with Attention Deficit /Hyperactive Disorder (AD/HD) and a subgroup of children with Predominantly Hyperactive-Impulsive, Attention Deficit/ Hyperactive Disorder (subgroup AD/HD/PH); 2) Comparing the latency and amplitude values of P300 in Cz and Fz for the above groups and subgroups; 3) Verifying the possibility of a linear relationship between the P300 Latency /Amplitude variables and the Age Variable of the control group. The control group (n=46) presented a mean P300 latency value in Fz (FzP3Lat) =  $330.43 \pm 45.88$  ms; mean latency in Cz (CzP3Lat) =  $329.17 \pm 48.21$  ms; mean amplitude of P300 in Fz (FzP3Ampl) =  $10.35 \pm 6.03$   $\mu$ V; mean amplitude of P300 in Cz (CzP3Ampl) =  $12.85 \pm 7.74$   $\mu$ V . The values obtained by the groups were: Group AD (n=24) FzP3Lat =  $383.92 \pm 75.82$  ms; CzP3Lat =  $384.83 \pm 74.82$  ms; FzP3Ampl =  $7.25 \pm 5.86$   $\mu$ V, CzP3Ampl =  $11.19 \pm 8.72$   $\mu$ V; Group AD/HD (n=36) FzP3Lat =  $386.28 \pm 75.79$  ms; CzP3Lat =  $384.11 \pm 73.33$  ms; FzP3Ampl =  $9.43 \pm 7.62$   $\mu$ V; CzP3Ampl =  $12.29 \pm 9.60$   $\mu$ V and the subgroup AD/HD/PH (n=10) FzP3Lat =  $413.20 \pm 95.19$  ms; CzP3Lat =  $406.60 \pm 90.42$  ms; FzP3Ampl=  $11.75 \pm 9.78$   $\mu$ V; CzP3Ampl =  $12.32 \pm 9.53$   $\mu$ V. A comparative study of the above groups with the analysis of covariance ANCOVA did not demonstrate a statistically significant difference between the groups and the subgroup. The control group demonstrated negative correlation between the P300 Latency and Age variables with  $r = -0.32$  in Fz and  $r = -0.33$  in Cz. The P300 amplitude variable did not demonstrate correlation with age. No significant effects of Sex were observed for the latency or amplitude of P300. In this study, since the Age factor demonstrated a strong influence on the P300 latency values but no significant influence on the amplitude, it should be considered when interpreting exam results.



## ***1- INTRODUÇÃO***

## 1.1-APRESENTAÇÃO

Os potenciais evocados podem ser divididos em duas categorias gerais:

- Potenciais exógenos de curta latência que compreendem a grande maioria dos potenciais utilizados na prática clínica
- Potenciais de longa latência, relacionados a vários aspectos do processamento cognitivo, também denominados potenciais evocados cognitivos ou potenciais endógenos relacionados a eventos.

Os potenciais exógenos de curta latência variam, sistematicamente, de acordo com as características do estímulo sensorial, mas são relativamente independentes da influência do estado cognitivo do indivíduo (OLLO e SQUIRES, 1986) enquanto que os potenciais endógenos podem ser obtidos em resposta a qualquer estímulo sensorial, apresentando variabilidade relacionada ao contexto de apresentação do estímulo e aos processos cognitivos envolvidos em seu processamento (MAUGUIÈRE e FISCHER, 1990).

Desde a descrição inicial de Sutton e colaboradores em 1965, os potenciais endógenos têm recebido crescente interesse em literatura. Seus componentes têm sido relacionados a aspectos como incerteza em relação à natureza do estímulo apresentado (SUTTON et al., 1965), identificação e avaliação do estímulo (OLLO e SQUIRES, 1986), processamento linguístico (KUTAS e HILLYARD, 1980; MECKLINGER et al., 1997), memória (DUNN et al., 1998; GARCÍA-LARREA e CÉZANNE-BERT, 1998; ÁVILA et al., 2001) e atenção seletiva (PICTON e HILLYARD, 1974; FORD et al., 1994) entre outros.

Os potenciais endógenos utilizados na pesquisa clínica incluem as ondas N1, P2 e N2, SW (“slow wave”) e o contingente de variação negativa, bem como as ondas N400, a “mismatch negativity” (MMN) e o P300 também denominado P3 (OKEN, 1997).

Dentre todos os potenciais endógenos, o P300 tem sido um dos mais freqüentemente estudados e o mais útil à prática clínica. Existe uma enorme variabilidade de metodologias empregadas em sua análise com a utilização de diferentes paradigmas de estímulo que podem incluir desde tarefas visuais e auditivas simples como a discriminação

de um estímulo raro entre estímulos freqüentes, até a utilização de tarefas visuais e auditivas complexas como nos Testes de Desempenho Contínuo (TDC) também conhecidos como Testes de “Performance” Contínua (TPC), entre outros.

A relativa ausência de padronização da metodologia empregada no estudo do P300 tem tornado difícil sua aplicabilidade clínica rotineira, tornando fundamental sua padronização para as condições técnicas de cada laboratório.

Anormalidades do P300 relacionadas ao paradigma auditivo “oddball”, que consiste na discriminação de uma freqüência ou estímulo infreqüente (estímulo-alvo) entre freqüências ou estímulos freqüentes (não-alvo) têm sido relatadas em diversas condições. Em adultos, onde se concentram grande parte dos estudos sobre o tema, o P300 têm sido particularmente promissor na avaliação das demências, com vários trabalhos sugerindo a possibilidade de diferenciação entre demências e distúrbios funcionais (GOODIN et al., 1978; PFFERBAUM et al., 1984b; GOODIN e AMINOFF, 1986; GORDON et al., 1986).

Alterações do P300 também têm sido relacionadas a doenças degenerativas do S.N.C. como a Doença de Parkinson (HANSCH et al., 1982) e a Coréia de Huntington (ROSENBERG et al., 1985) tendo também sido relatadas em outras afecções adquiridas, com acometimento cognitivo, como na síndrome da imunodeficiência adquirida (GOODIN et al., 1990) e nas encefalopatias tóxico-metabólicas (PFEFFERBAUM et al., 1979), entre outras.

Em crianças e adolescentes, população que constitui o foco do presente estudo, a relação entre capacidade cognitiva e o P300 tem sido sugerida por vários autores (CALLAWAY, 1973; ROBAEY et al., 1995).

FINLEY et al. (1985), por meio da comparação da bateria de testes neuropsicológicos de Halstead-Reitan (HR), em indivíduos entre 5 a 17 anos de idade, encontraram concordância de 85 % entre anormalidades da bateria HR e prolongamento da latência do P300, sendo que nos demais 15%, a latência do P300 foi normal, enquanto a bateria mostrou-se anormal. Para os autores, o P300 atuou como um teste preditivo confiável em relação à bateria neuropsicológica não tendo em nenhum caso, falsamente predito anormalidades na bateria de testes.

MARTIN et al. (1993), estudando um grupo de 10 crianças com Quociente de inteligência (QI) acima de 140, mensurados através da Terman Merrill Scale para crianças menores de 4 anos e a Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) para as crianças acima dessa idade; encontraram redução significativa da latência do P300, em relação aos controles, sendo que a amplitude média do grupo, apesar de maior que a do controle, não encontrou significância estatística. Para os autores, tais achados poderiam sugerir uma relação entre o P300 e os processos de maturação mental.

Exemplificando a sensibilidade do P300 como sinalizador de anormalidades cognitivas, mesmo que passageiras, pode-se citar o estudo de PRATAP-CHAND et al. (1988), que avaliaram um grupo de 20 indivíduos entre 10-60 anos de idade com histórico de traumatismo crânio-encefálico leve e recente, encontrando prolongamento da latência e redução da amplitude do P300 na fase aguda, com posterior retorno à normalidade.

Anormalidades do P300 em crianças têm sido descritas em diversas outras situações. Alterações cognitivas relacionadas às epilepsias têm sido alvo de constante interesse. Cita-se por exemplo, o estudo de KONISHI et al. (1995), que em um grupo de 129 crianças epiléticas e 53 controles, relataram prolongamento significativo da latência do P3 no grupo com epilepsia em relação ao grupo-controle, sendo que o mesmo era especialmente acentuado no grupo com epilepsia parcial sintomática.

Alterações do P300 também têm sido descritas no autismo (NOVICK et al., 1980; COURCHESNE et al., 1984), na esquizofrenia (ROTH et al., 1980; MARTIN-LOECHES, 2001; FRODL et al., 2002), no retardo mental (MARTINEAU et al., 1980), na dislexia (HOLCOMB et al., 1985; OLLO e SQUIRES, 1986) entre outros.

Achados como os acima exemplificados têm levado alguns autores a sugerir que o estudo do P300 possa ser útil na sinalização de organicidade nas desordens psiquiátricas (FINLEY et al., 1985).

## **1.2-CARACTERÍSTICAS DO P300**

O P300 ou P3 constitui-se a terceira onda positiva identificável no registro dos potenciais cognitivos e apresenta latência média em torno de 300 milissegundos (ms) em indivíduos normais, podendo, no entanto, variar de 250 a 600 ms, de acordo com os parâmetros relacionados ao estímulo e ao sujeito (OKEN, 1997; HIRAYASU et al., 2000).

Entre os parâmetros do estímulo, capazes de influenciar os valores de latência e amplitude, são importantes os que interferem na qualidade ou certeza da discriminação entre o estímulo freqüente e o estímulo-alvo.

O P300 é razoavelmente estável e varia relativamente pouco em função das variáveis da tarefa, quando o sujeito está engajado na discriminação explícita da mesma. Os maiores decréscimos no componente amplitude e acréscimos na latência de pico têm sido observados nas situações em que a recepção passiva do estímulo é empregada. Variações na probabilidade de ocorrência do estímulo-alvo parecem exercer pouco efeito sobre o P300 (POLICH, 1986a) entretanto, a amplitude do P300 aumenta à medida que a freqüência de ocorrência do estímulo-alvo na seqüência global de estímulos diminui (SQUIRES et al., 1977; POLICH, 1987). Em estudos clínicos, a freqüência de ocorrência do estímulo-alvo utilizada têm sido de 15-20%. Outro fator a ser considerado é a influência do estímulo precedente ao estímulo-alvo ou a probabilidade de seqüência local. O estímulo-alvo que é precedido por outro estímulo-alvo desencadeia respostas de menor amplitude que o precedido pelo estímulo não-alvo (OKEN, 1997).

Alterações relativas à freqüência tonal que dificultem a discriminação entre o estímulo freqüente e o estímulo-alvo podem aumentar, significativamente, a latência do P300 (POLICH, 1985a).

Dentre os fatores relacionados ao sujeito destacam-se a idade, sexo, ingestão alimentar, temperatura corpórea, atenção e vigília e uso de drogas ou medicamentos.

A idade constitui o fator mais importante, apresentando dois comportamentos distintos, sendo que, durante a infância e a adolescência, observa-se uma relação inversamente proporcional entre idade e latência e diretamente proporcional em relação à amplitude (GOODIN et al., 1978) e, no adulto, já a partir da segunda década e mais acentuadamente a partir da quarta década, uma correlação positiva entre idade e latência e negativa entre idade e amplitude (POLICH et al., 1990).

Os potenciais endógenos sofrem mudanças dramáticas na transição da infância para adolescência. Estas mudanças parecem não consistir somente de uma simples redução das latências dos potenciais cognitivos em virtude do processo de mielinização ou decréscimo de amplitude pela perda sináptica mas, provavelmente, refletem o complexo



processo de construção de uma rede neural mais eficiente para maior especificidade em relação ao estímulo, automaticidade do processamento da informação e maturação dos processos adaptativos e dos relacionados à atenção (CEPONIENE et al., 1998).

Em relação ao sexo, alguns autores têm encontrado discreto aumento da amplitude do P300 no sexo feminino em relação ao masculino. Entretanto, POLICH, 1986b, defende faltarem evidências que comprovem sua influência significativa na determinação do P300. MARTIN et al. (1988), em um estudo normativo, envolvendo a faixa etária de 6- 14 anos, não encontraram diferenças entre os sexos nos valores de latência e amplitude do P300.

GEISLER e POLICH (1990) descreveram uma redução nos valores de amplitude do P300 nos indivíduos em jejum superior a 6 horas em relação ao grupo que havia realizado refeição recente. Também verificaram uma correlação negativa entre temperatura corpórea e a latência do P300.

Outros fatores de importante influência na determinação do P300 são os níveis de atenção, de vigília e de acurácia da resposta. Sonolência e desatenção são relacionadas à redução de amplitude e ausência de resposta do P300 (OKEN, 1997). A identificação incorreta do estímulo-alvo relaciona-se à redução da amplitude do P300 (HILLYARD et al., 1971).

O uso de várias medicações tem sido relacionado a alterações do P300 especialmente os anticolinérgicos, anti-histamínicos (OKEN, 1997) e as drogas estimulantes do S.N.C como metilfenidato e pemolina (BUITELAAR e VAN ENGELAND, 1994; VERBATEN et al., 1995; SANGAL et al., 1995). O uso de drogas antiepilépticas não afetou o P300 em vários estudos (MEADOR et al., 1990; VISIOLI-MELLO e ROTTA, 2000).

Outros fatores de variabilidade, como preferência manual, (ALEXANDER e POLICH, 1997) também foram descritos, entretanto, faltam estudos confirmatórios.

O P300 apresenta dois componentes, o P3a, de menor latência, máximo em região frontal e o P3b máximo em região parietal (KOLEV et al., 1997). O P3a é especialmente relacionado à orientação automática da atenção para um novo estímulo ou para estímulos raros não-alvo (GARCÍA-LARREA et al., 1992) e o P3b ao processo de

atenção consciente (COURCHESNE et al., 1975) acentuando-se na detecção do estímulo alvo (HALGREN et al., 1995a). Acredita-se que o P300, obtido em estudos de rotina com eletrodos de superfície represente a soma dos seus dois componentes (OKEN, 1997), sendo que a individualização de cada componente freqüentemente não é possível (POLICH et al., 1985b).

### **1.3-GERADORES DO P300**

O P300 apresenta uma ampla distribuição no couro cabeludo, sem clara especificidade para modalidade sensorial, fato consistente com a teoria de múltiplos geradores corticais ou de um gerador profundo, ou ambos. Estudos utilizando mapeamento extracerebral de campos magnéticos evocados, correlacionados com o registro de P300, registro dos eletrodos de superfície em indivíduos com lesão cerebral, modelos animais e registro com eletrodos profundos em pacientes candidatos à cirurgia de epilepsia indicam que o P300 possa receber influência de múltiplas regiões cerebrais.

Estudos em lesões cerebrais mostraram que indivíduos com lesões frontais apresentavam acentuada atenuação do P300 aos estímulos novos (raros), enquanto indivíduos com lesões da junção temporoparietal apresentavam redução do P300 tanto para estímulos raros quanto para os freqüentes, porém, as lesões exclusivas do lobo parietal não promoveram alterações significativas do P300 (KNIGHT, 1984; KNIGHT et al., 1989; YAMAGUCHI e KNIGHT, 1991)

HALGREN et al. (1995a) por meio do registro com eletrodos profundos, encontraram 12 prováveis geradores do P300 em cada hemisfério; distribuídos nas regiões temporal, parietal e frontal. O componente P3a foi melhor evocado no pólo temporal, giro para-hipocampal posterior, giro fusiforme e giro temporal médio. Em outros estudos (SMITH et al., 1990; BAUDENA et al., 1995; HALGREN et al., 1995b) também foram observadas participação dos giros supramarginal e posterior do cíngulo, bem como de múltiplos sítios frontais, incluindo o giro anterior do cíngulo, giro reto e córtex pré-frontal dorsolateral. O componente P3b relacionou-se principalmente com o hipocampo, amígdala, sulco temporal superior e lobo parietal póstero-superior. A participação de outras estruturas subcorticais como a região diencefálica na geração no P300, conforme sugerido por

JENTZSCH e SOMMER (2001), em estudos de análise computacional do registro de superfície, ainda não foi completamente esclarecida.

Tais achados sugerem que ambos os componentes do P300 apresentem geradores espalhados nas regiões de associação multimodal, relacionadas a aspectos complexos do processamento cognitivo, devendo ser entendidos como apenas um dos aspectos observáveis da atividade síncrona que ocorre em uma rede cortical vastamente distribuída e altamente integrada (SMITH et al., 1990).

## **1.4-ATENÇÃO**

### **1.4.1-Aspectos gerais**

O termo Atenção tem sido empregado com várias definições. O conceito de seleção têm sido um elemento comum às várias definições do termo. Responder seletivamente a um ou alguns dos inúmeros estímulos que nos são constantemente apresentados, sugere a possibilidade de que o cérebro processe, diferencialmente, os estímulos de interesse ou alvos em relação aos não-alvo (SATTERFIELD et al., 1990).

Atenção representaria portanto, a ativação de uma rede neuronal relevante para uma tarefa cognitiva específica. As estruturas corticais envolvidas no sistema atencional são córtex parietal dorsolateral posterior/ lobo parietal inferior (aspectos perceptuais), córtex pré-frontal dorsolateral (aspectos motores) e giro do cíngulo (aspectos límbicos) com contribuições subcorticais do colículo superior, pulvinar e *striatum* com possível participação de outras estruturas. O sistema de atenção pode mediar a atividade neuronal em outras áreas corticais por meio de conexões diretas e indiretas (OKEN e SALINSKY, 1992).

O estudo dos potenciais evocados endógenos tem auxiliado o melhor conhecimento dos sistemas neurais que participam do sistema de atenção, pois, à medida que a informação do estímulo prossegue das vias sensoriais ao córtex, ocorre a geração de uma sequência de eventos elétricos que podem ser temporalmente medidos. Estes componentes ou potenciais elétricos representam, no estímulo auditivo, a atividade neural síncrona em grupos celulares do córtex auditivo, tronco e córtex cerebral. Em nível celular os ERPs são gerados em consequência do fluxo de corrente iônica através das

membranas celulares durante a atividade sináptica. A passagem da corrente transmembrana para o fluido extracelular gera potenciais de campo que podem se estender à distância, dependendo da condutância elétrica do meio (HILLYARD et al., 2000).

A atenção auditiva envolve a percepção seletiva de uma mensagem auditiva particular e a relativa supressão de informações sensoriais competitivas (PICTON e HILLYARD, 1974) sendo que o estudo dos potenciais endógenos auditivos visa não só o melhor conhecimento dos seus mecanismos mas também a possibilidade de aplicabilidade clínica na avaliação diagnóstica e terapêutica.

Sua utilidade como instrumento complementar de avaliação nos distúrbios relacionados à atenção, especialmente o Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade tem recebido crescente interesse na literatura.

#### **1.4.2-Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH)**

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade pode ser caracterizado, de acordo com os critérios do DSM-IV, como um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade, mais freqüente e severo do que aquele observado em indivíduos em nível equivalente de desenvolvimento. Alguns sintomas devem estar presentes antes dos 7 anos, mas muitos indivíduos são diagnosticados depois, após a presença dos sintomas por alguns anos. Algum prejuízo em razão dos sintomas deve estar presente em, pelo menos, dois contextos. Deve haver clara interferência no funcionamento social, acadêmico ou ocupacional apropriado em termos evolutivos. A perturbação não deve ocorrer exclusivamente durante o curso de um transtorno invasivo do desenvolvimento, esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não é melhor explicada por um outro transtorno mental.

O TDAH é considerado o distúrbio comportamental mais comum da infância sendo que a prevalência estimada de acordo com o DSM-IV é de 3-5% entre as crianças em idade escolar, podendo entretanto variar de 1 a 24% em diferentes estudos (SWANSON et al., 1998; GUARDIOLA et al., 2000). O distúrbio é mais freqüente no sexo masculino, com razões que variam de 3:1 a 9:1, dependendo do contexto (DSM-IV).

Apesar de sua prevalência e significativa morbidade ainda existem dificuldades na obtenção de um consenso sobre os atributos do distúrbio (SHAYWITZ e SHAYWITZ, 1991) sendo que desde da sua inclusão como categoria diagnóstica no DSM-III, em 1980, sofreu revisões no DSM-III R e no DSM-IV. O diagnóstico é ainda feito em bases exclusivamente clínicas, pois nenhum teste laboratorial ou neuropsicológico ou bateria de testes foi reconhecido como suficientemente sensível e específico para avaliação do distúrbio (CASTELLANOS, 1997).

Numerosos estudos em crianças com TDAH têm relatado anormalidades dos potenciais endógenos em relação aos controles normais. Entretanto, ainda são muitas as dúvidas envolvendo o tema.

As principais dificuldades se devem em parte, à grande heterogeneidade dos grupos amostrados. Uma amostra significativa dos estudos envolve crianças com distúrbios cognitivos ou comportamentais variáveis. Alguns dos primeiros estudos, por exemplo, referem-se a grupos com a antigamente denominada Disfunção Cerebral Mínima entidade que engloba vários distúrbios cognitivos distintos. Outros estudos referem-se a grupos de crianças hiperativas (ZAMBELLI et al., 1977; LOISELLE et al., 1980), porém os critérios que determinaram o diagnóstico de hiperatividade e a presença ou não de déficit de atenção associada nem sempre permitem comparações (FRANK et al., 1994). O grande número de paradigmas utilizados bem como os diferentes níveis de complexidade envolvidos também tem dificultado as análises comparativas.

A interpretação dos achados também tem sido conflitantes. Ainda não está esclarecido se as anormalidades encontradas na avaliação neurofisiológica destes indivíduos refletem deficiências cognitivas específicas como as relacionadas à atenção seletiva ou concentração ou transtornos inespecíficos como os relacionados à motivação ou vigília (KLORMAN, 1991).

#### **1.4.3-O estudo dos potenciais endógenos no TDAH**

Anormalidades em relação aos valores de latência e/ou amplitude bem como na topografia do P300 com tendência à frontalização da resposta têm sido freqüentemente relatadas nos grupos com TDAH (SANGAL et al., 1995; JOHNSTONE e BARRY, 1996).

SATTERFIELD e BRALEY (1977), em um estudo envolvendo o paradigma auditivo compararam crianças hiperativas com em média 7 anos de idade com um grupo normal pareado em sexo e idade, encontrando potenciais cognitivos significativamente reduzidos em amplitude em relação aos controles.

Outros autores também têm relatado valores menores de amplitude nos grupos com TDAH em relação às crianças normais (LOISELLE et al., 1980; LOW e LOW, 2001) com grandes percentagens de ausência de potenciais identificáveis (SCHOCHAT et al., 2002). Outros estudos não encontraram diferenças significativas na amplitude do P300 entre os grupos (CALLAWAY et al., 1983; SATTERFIELD et al., 1988) sendo que BUSCHSBAUM e WENDER, 1973, encontraram amplitudes aumentadas no grupo hiperativo em relação aos controles.

SATTERFIELD et al. (1990), em um estudo longitudinal de dois anos, envolvendo crianças de 69 a 85 meses, relataram que as alterações em relação aos valores de amplitude (menores no TDAH) tendem a ser diferentes de acordo com a idade, podendo, portanto, resultar em diferentes achados de acordo com a faixa etária envolvida no estudo. Faltam porém outros estudos longitudinais confirmatórios.

Vários autores têm encontrado prolongamento dos valores de latência do P300 em crianças com Déficit de Atenção. HOLCOMB et al. (1985), estudando crianças com Déficit de Atenção com e sem hiperatividade e crianças com dislexia encontraram nos três grupos, prolongamento significativo das latências e redução das amplitudes em relação aos controles normais.

Outro autores (IDIAZ BAL ALECHA et al., 2002; PUENTE et al., 2002) em estudos recentes, utilizando o paradigma auditivo “oddball” também encontraram prolongamento das latências e redução das amplitudes do P300 nos grupos com TDAH.

Além da utilidade diagnóstica, o estudo do P300 no TDAH também tem sido aplicado na avaliação prognóstica do tratamento medicamentoso. Vários autores relataram a melhora ou mesmo a normalização dos valores do P300, após administração da medicação estimulante nos indivíduos com boa resposta terapêutica e ausência de modificações do P300 em indivíduos que evoluíram com má resposta ao tratamento

(VERBATEN et al., 1995; YOUNG et al., 1995; SMEYERS, 1999) podendo, desta forma, apresentar utilidade como teste preditivo de resposta ao tratamento medicamentoso.

Um aspecto importante a ser ressaltado é que, apesar de constituir-se uma comorbidade freqüente, são relativamente poucos os estudos dos potenciais endógenos no TDAH que distinguem a presença ou não dos distúrbios da aprendizagem como fator associado.

FRANK et al., 1994, estudando o P300 no paradigma auditivo “oddball” com discriminação de duas freqüências em 18 crianças com DA sem déficit de atenção e 36 crianças com Distúrbios da Aprendizagem e TDAH (grupo DA-TDAH) comparadas com 27 crianças normais de mesma idade, encontraram redução significativa das amplitudes do P3 nos grupos clínicos em relação ao controle, não encontraram porém, diferenças entre os grupos DA isolado e DA-TDAH.

O mesmo grupo, estudando posteriormente o mesmo paradigma em 12 crianças com TDAH que não apresentavam dificuldades de aprendizagem, não encontrou diferenças no estudo do P300 em relação às crianças normais (FRANK et al., 1998). Neste estudo também foram avaliadas 33 crianças com DA e 63 crianças com DA-TDAH, sendo encontrado prolongamento das latências e redução das amplitudes do P300, em ambos os grupos, novamente não existindo diferenças entre eles.

Os autores sugerem que tais dados sinalizam para a importância do reconhecimento do distúrbio da aprendizagem como fator capaz de exercer importante influência nos valores do P300 e refletem a necessidade de rever o P300 como sinalizador de processos cognitivos mais amplos e talvez não exclusivamente atencionais.

## **1.5-DISTÚRBIO E DIFICULDADE DE APRENDIZAGEM: CONCEITOS GERAIS**

Em 1981, o termo Distúrbio da Aprendizagem foi definido pelo National Joint Committee of Learning Disabilities como: “ Distúrbio de Aprendizagem é um termo genérico que se refere a um grupo heterogêneo de perturbações, manifestadas por dificuldades específicas na aquisição e uso das habilidades de ouvir, falar, ler, escrever e raciocínio matemático. Esses distúrbios são intrínsecos ao indivíduo e presume-se representarem uma

disfunção do Sistema Nervoso Central. Entretanto, o Distúrbio da Aprendizagem pode ocorrer concomitantemente com outras perturbações, como distúrbio sensorial, retardo mental, distúrbio emocional e social, ou sofrer influências ambientais como diferenças culturais, instruções inapropriadas ou insuficientes, ou fatores psicogênicos. Porém, não são resultado direto dessas condições ou influências” (HAMMILL et al., 1987).

A definição, apesar de representar uma considerável evolução no tema, representa, em razão de sua abrangência, um agrupamento heterogêneo de várias afecções específicas, fator este que impõe dificuldades na comparação entre estudos, critérios de inclusão e exclusão e procedimentos diagnósticos operacionais (CANTWELL e BAKER, 1991).

CIASCA (1994) considera importante a distinção dos termos dificuldade e distúrbio da aprendizagem, devendo o último ser reservado para condições associadas a alguma disfunção orgânica do S.N.C.

Vários autores têm relatado anormalidades em componentes dos potenciais endógenos em crianças com Distúrbio da Aprendizagem (DAINER et al., 1981; OLLO e SQUIRES, 1986; DINIZ JUNIOR et al., 1997).

DAINER et al. (1981), estudando um grupo de crianças com Transtornos da Aprendizagem através do Teste de Desempenho Contínuo (TDC) encontraram prolongamento dos valores de latência e redução das amplitudes do P300 em relação ao grupo normal, relatando que as diferenças se acentuaram com o aumento da complexidade do teste. Apesar da heterogeneidade do grupo, os autores sugeriram que tais achados poderiam representar uma deficiência nos mecanismos de atenção sustentada do grupo estudado.

Em um estudo, envolvendo 16 crianças brasileiras de 8-14 anos com diagnóstico de distúrbio da aprendizagem, que incluiu distúrbios da linguagem expressiva e receptiva e distúrbios comportamentais, analisadas através do paradigma auditivo “oddball”, foi encontrado um aumento da latência média do P300 em relação aos controles normais, não evidenciando diferenças em relação aos valores de amplitude (DINIZ JUNIOR et al., 1997).



Outro exemplo em nosso meio é o estudo de VISIOLI-MELO e ROTTA (2000), que avaliaram 64 crianças não-epilépticas subdivididas nos grupos com bom e mau desempenho escolar (duas ou mais reprovações) e 35 crianças epilépticas (epilepsia benigna da infância), também estratificadas de acordo com o desempenho escolar, todas na faixa etária entre 10 anos e 11 anos e 11 meses. O estudo não encontrou repercussão da epilepsia em relação ao P300, entretanto, quando foi realizada a estratificação dos grupos de acordo com o desempenho escolar, o grupo das crianças sem epilepsia e com bom rendimento escolar diferiu significativamente do grupo com mau rendimento escolar com ou sem epilepsia.

Vários autores têm relatado uma alta prevalência de distúrbios da aprendizagem em indivíduos com TDAH (CANTWELL e BAKER, 1991).

HOLBOROW e BERRY (1986), em um estudo epidemiológico encontraram que 27% das crianças consideradas hiperativas também apresentavam distúrbios de aprendizagem. ANDERSON et al. (1987) encontraram entre crianças de 11 anos portadoras de TDAH, 80% com distúrbios de aprendizagem.

CANTWELL e BAKER (1991) relatam que em um estudo longitudinal realizado pelo grupo, o TDAH foi o diagnóstico mais freqüente em crianças com distúrbios da aprendizagem (63% da amostra). Esclarecem que a natureza da associação entre o TDAH e o DA ainda não é completamente conhecida, podendo ser o resultado de vários mecanismos: o TDAH poderia causar o DA; o DA poderia propiciar o TDAH ou ambos poderiam ser resultantes de fatores comuns e a associação, neste caso, seria indireta.

Tendo em vista a associação freqüente entre ambas as condições e os poucos trabalhos que consideram estes aspectos, julga-se que poderá ser contributiva a análise do P300 no DA, com e sem TDAH, para ampliar o conhecimento sobre o tema.



## ***2- OBJETIVOS***

- Estabelecer os valores de latência e amplitude do P300 em indivíduos na faixa etária de 7-14 anos, classificados nos seguintes grupos:
  - a) controle
  - b) com Dificuldade de Aprendizagem sem Transtorno de Déficit de Atenção Hiperatividade (grupo DA)
  - c) com Dificuldade de Aprendizagem e Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (grupo DA-TDAH)
- Estabelecer os valores de latência e amplitude do P300 no subgrupo de crianças com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade Tipo Predominantemente Hiperativo-Impulsivo (subgrupo TDAH/PH)
- Comparar os valores de latência e amplitude do P300 em Fz e Cz entre os grupos e o subgrupo acima citados
- Verificar a possibilidade de existência de uma relação entre as variáveis Latência e Amplitude do P300 e a variável Idade no grupo-controle



### ***3- CASUÍSTICA E MÉTODOS***

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Todos os responsáveis legais pelos indivíduos envolvidos assinaram o Termo Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1) previamente à realização do exame. Antes da assinatura do termo, todos receberam uma explanação verbal com esclarecimento das dúvidas, em presença de uma testemunha.

Os exames do P300 foram realizados no período compreendido entre maio de 2000 e agosto de 2002.

### **3.1-POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA**

#### **3.1.1-Grupo controle**

Alunos de primeira à quarta série do Ensino Fundamental recrutados na Escola Estadual “Dr. Sérgio Porto” e alunos de quinta à oitava série da Escola Estadual “Barão Geraldo de Rezende”.

#### **3.1.2-Grupos clínicos**

Indivíduos em seguimento no Ambulatório Neuro - Dificuldade de Aprendizagem do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP) sob coordenação da Profa. Dra. Sylvia Maria Ciasca.

### **3.2-CASUÍSTICA**

#### **3.2.1-Grupo-controle**

Foram avaliados 46 indivíduos normais, 25 do sexo masculino e 21 do sexo feminino, entre uma população de escolares.

A seleção da amostra obedeceu aos seguintes critérios:

Critérios de inclusão:

- adesão voluntária do responsável e do sujeito
- faixa etária de 7 anos a 14 anos de idade

- não apresentar relato de dificuldade de aprendizagem, distúrbio comportamental ou déficit de atenção
- não apresentar antecedente psiquiátrico ou de patologia do Sistema Nervoso Central
- não apresentar relato de dificuldade auditiva
- não ser usuário de medicações de uso crônico ou drogas

Critérios de exclusão:

- relato de dificuldade de aprendizagem, distúrbio comportamental ou déficit de atenção
- antecedente psiquiátrico ou de patologia do Sistema Nervoso Central
- relato de dificuldade auditiva
- uso crônico de medicações ou drogas
- presença de febre ou condição patológica aguda no dia da realização do exame

Todos os indivíduos do grupo controle apresentavam exame neurológico normal e ausência de antecedentes familiares de doenças neurodegenerativas e psiquiátricas. Nenhum apresentava relato de uso atual ou passado de drogas lícitas ou ilícitas.

### **3.2.2-Grupo: Dificuldade de Aprendizagem (grupo DA)**

Foram avaliados 24 indivíduos, sendo 17 do sexo masculino e 7 do sexo feminino, acompanhados no Ambulatório de Neuro- Dificuldade de Aprendizagem do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP).

As crianças deste grupo foram selecionadas de acordo com os seguintes critérios:

Critérios de inclusão:

- Idade entre 7-14 anos

- Queixa de dificuldade para o aprendizado
- Ausência de patologia neurológica ou disfunção cerebral orgânica
- Ausência de patologia psiquiátrica
- Não apresentar relato de dificuldade auditiva
- Nível intelectual preservado (Quociente de Inteligência até médio inferior)
- Não ser usuário de medicações de uso crônico ou drogas
- Ausência de evidências clínicas e neuropsicológicas compatíveis com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade.

Critérios de exclusão:

- Anormalidades sugestivas de patologia do Sistema Nervoso Central
- Portadores de patologias psiquiátricas
- Rebaixamento intelectual
- Apresentar relato de dificuldade auditiva
- Portadores de TDAH
- Uso crônico de medicações ou drogas
- Presença de febre ou condição patológica aguda no dia da realização do exame

### **3.2.3-Grupo: Dificuldade de Aprendizagem com Transtorno de Déficit de Atenção Hiperatividade (grupo DA-TDAH)**

Foram avaliadas 36 crianças, 32 do sexo masculino e 4 do sexo feminino, encaminhadas do Ambulatório de Neuro- Dificuldade de Aprendizagem do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP).

Todas as crianças apresentavam Dificuldade de Aprendizagem e Transtorno de Déficit de Atenção Hiperatividade.

Os critérios para a seleção do grupo foram:

Critérios de inclusão:

- Idade entre 7-14 anos

- Queixa de dificuldade para o aprendizado
- Diagnóstico de TDAH
- Ausência de outras patologias do S.N.C
- Ausência de patologia psiquiátrica
- Não apresentar relato de dificuldade auditiva
- Não ser usuário de medicações de uso crônico ou drogas
- Nível intelectual preservado (Quociente de Inteligência até médio inferior).

Critérios de exclusão:

- Anormalidades sugestivas de outras patologias do S.N.C.
- Portadores de patologias psiquiátricas
- Rebaixamento intelectual
- Apresentar relato de dificuldade auditiva
- Uso crônico de medicações ou drogas
- Presença de febre ou condição patológica aguda no dia da realização do exame

#### **3.2.4-Subgrupo: Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade Tipo Predominante Hiperativo-Impulsivo (TDAH/PH)**

Em razão do fato da hiperatividade constituir-se um componente comportamental marcante, optou-se por separar do grupo DA-TDAH, as dez crianças com Tipo Predominantemente Hiperativo-Impulsivo de acordo com os critério do DSM- IV, visando observar se existem ou não diferenças deste subgrupo específico em relação aos demais.



### **3.3-MÉTODOS DE AVALIAÇÃO**

#### **3.3.1-Análise pedagógica**

Os indivíduos do grupo-controle foram avaliados por meio da análise do histórico escolar e do relato dos professores e /ou coordenadores pedagógicos. Foram selecionados os indivíduos com bom rendimento escolar, sem antecedente de repetência escolar ou distúrbio comportamental. Todos as crianças apresentavam escolaridade esperada para idade.

Para análise das crianças da primeira série foram selecionadas apenas as alfabetizadas e que haviam freqüentado pré-escola e portanto, apresentavam boas condições de avaliação do desempenho escolar.

#### **3.3.2-Análise clínica-neuropsicológica**

Todos os indivíduos dos grupos clínicos foram avaliados de acordo com os critérios do DSM-IV e um roteiro de avaliação neuropsicológica que incluiu a Escala Wechsler de inteligência para crianças (WISC), a Bateria Neuropsicológica Luria Nebraska para criança, o Teste Visuo- Motor Bender, Teste da Figura Humana Goodenough, avaliação neurológica, questionário de antecedentes pessoais e familiares, roteiro de anamnese para os pais e um questionário de condutas observadas para professores, com análise quantitativa e qualitativa dos resultados. Nenhuma estava em uso crônico de medicação ou qualquer outra droga.

As crianças do grupo controle foram avaliadas através de um interrogatório de antecedentes pessoais e familiares aplicado aos pais onde foram questionados o uso atual ou passado de medicações e/ou drogas lícitas ou ilícitas bem como os antecedentes familiares de doença neurológicas ou psiquiátricas. Posteriormente, todas as crianças foram submetidas ao exame neurológico de rotina que incluiu avaliação do estado mental, da linguagem e fala, fácies, atitude e marcha, avaliação do equilíbrio e coordenação, da motilidade voluntária, da força muscular, do tono muscular, da sensibilidade e dos nervos cranianos.

As crianças dos grupos clínicos (DA e DA-TDAH) foram encaminhadas para realização do exame de P300 através do modelo de estudo duplo-cego, sendo que os pais ou responsáveis e os indivíduos envolvidos neste estudo não tinham conhecimento do diagnóstico, na ocasião do exame.

### **3.3.3-Estudo do P300**

O estudo do Potencial P300 foi realizado sempre pelo autor deste estudo no Laboratório de Potenciais Evocados do HC-UNICAMP. Todos os exames foram realizados no período da manhã entre 8h30 às 11h30.

Todos os participantes foram orientados para se alimentarem pelo menos 6 horas antes da realização do exame.

Os indivíduos foram posicionados confortavelmente em uma cadeira reclinável com orientação para manter a cabeça voltada para frente e os olhos abertos. A temperatura da sala foi mantida estável através de ar-condicionado e em condições de luminosidade artificial.

Previamente à aplicação do teste, propôs-se aos indivíduos que considerassem o teste como uma espécie de jogo onde elas precisariam apertar um botão para sinalizar o aparecimento do “barulho diferente” (estímulo-alvo) ignorando os estímulos frequentes. Orientou-se que, quando sinalizassem corretamente o estímulo-alvo, estariam “ganhando pontos” e que, quando sinalizassem erroneamente, estariam “perdendo munição”.

Em todos os sujeitos foi realizado um rápido pré-teste para certificação de que podiam ouvir e distinguir, sem dificuldades, os sons apresentados.

#### *Parâmetros do estímulo*

Foram aplicados estímulos auditivos biauriculares, por meio de um fone de ouvido com intensidade de 70 – 80 decibéis, com tempo “rise-fall” = 10 ms, platô = 100 ms e frequência de estímulo = 0,3 Hz.

Os estímulos freqüentes, com intensidade de 1000 Hz, ocorreram 80% das vezes e os estímulos raros (estímulos-alvo) com intensidade de 2000 Hz ocorreram em 20%, em uma sequência aleatória, técnica conhecida como paradigma auditivo “oddball” com discriminação de duas freqüências tonais.

#### *Condições de obtenção do traçado neurofisiológico*

Foi utilizado um aparelho NIHON – Neuropack (*four mini*) de 4 canais. Nos dois primeiros canais foram obtidos os registros dos estímulos freqüentes e, nos dois últimos, os registros dos estímulos-alvo.

Foram utilizados eletrodos de superfície posicionados de acordo com o Sistema Internacional 10-20 (JASPER, 1958) e seguindo as normas técnicas gerais estabelecidas pela SOCIEDADE AMERICANA DE ELETROENCEFALOGRAFIA, 1994.

A montagem utilizada foi:

Canal 1: Fz - mastóides ligados (M12) - estímulos freqüentes

Canal 2: Cz - M12 - estímulos freqüentes

Canal 3: Fz - M12 - estímulos raros

Canal 4: Cz - M12 - estímulos raros

A impedância máxima aceita foi 5 ohms.

Utilizou-se uma largura de banda de 1-50 Hz e o filtro de incisura de 60 Hz.

O exame incluiu a média de dez registros obtidos pela apresentação do estímulo raro sendo repetido uma vez para assegurar a confiabilidade dos achados. Para análise final foi considerada a média geral dos vinte registros calculada pelo próprio programa do aparelho.

O programa registrou apenas a resposta ao primeiro estímulo-alvo, quando mais de um estímulo raro ocorreu em sequência e não considerou os estímulos-alvo quando estes inauguravam o exame.

Para marcação do P300 foi considerado o terceiro pico do complexo de potenciais de longa latência ou o maior pico positivo situado entre 250-600 ms. Foram consideradas as latências de pico e todos valores de amplitude foram medidos em relação à linha de base tendo como referência o traçado pré-estímulo.

### **3.3.4-Método Estatístico**

Com o objetivo de descrever os grupos e o subgrupo estudados quanto às variáveis Idade e Sexo, a metodologia estatística empregada foi a análise descritiva através do estudo de percentagens, médias e medianas e das tabelas de freqüência. As variáveis Latência e Amplitude do P300 nos eletrodos Fz e Cz foram descritas através do estudo dos valores de média, desvio-padrão, mínimo, mediana e máximo.

Para análise comparativa entre os grupos foi utilizada análise de variância ANOVA com transformação “rank”. Quando a diferença foi significativa ( $p \leq 0.05$ ), foi utilizado o teste de Tukey nos “ranks” para identificar os grupos diferentes. Para correção da assimetria dos dados foi utilizada a análise de covariância ANCOVA ajustada para Sexo e Idade.

No estudo das relações entre as variáveis Latência e Amplitude do P300 e a variável Idade foi utilizado um modelo de análise de regressão.

Para comparação das variáveis de latência e amplitude em relação à variável Sexo foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

O nível de significância adotado foi sempre de 5%.

O estudo contou com a assessoria técnica do setor de estatística da Comissão de Pesquisa da FCM – UNICAMP.



## ***4- RESULTADOS***

## 4.1-IDENTIFICAÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

### 4.1.1-Grupo-controle

Para este estudo foram selecionados 48 indivíduos entre 7-14 anos de idade. Dois indivíduos foram excluídos, um por apresentar febre no dia do exame e o outro por relato de trauma crânio-encefálico leve na semana que precedeu a realização do exame.

O grupo final foi constituído por 46 indivíduos, sendo 25 homens (54.35%) e 21 mulheres (45.65%).

A distribuição da variável Idade apresentou-se de acordo com a Tabela 1. A idade média foi  $10.87 \pm 2.40$  anos e a mediana foi 11 anos.

**Tabela 1** - Tabela de frequência da variável Idade para o grupo-controle

Idade	Frequência	Percentagem	Frequência Cumulativa	Percentagem Cumulativa
7	5	10.87	5	10.87
8	6	13.04	11	23.91
9	4	8.70	15	32.61
10	4	8.70	19	41.30
11	6	13.04	25	54.35
12	6	13.04	31	67.39
13	7	15.22	38	82.61
14	8	17.39	46	100.00

### 4.1.2-Grupo: Dificuldade de Aprendizagem (DA)

O grupo foi composto de 24 indivíduos (Anexo 3), sendo 7 do sexo feminino (29.17%) e 17 do sexo masculino (70.83%). A distribuição da variável Idade encontra-se na Tabela 2.

A idade média foi  $10.38 \pm 2.14$  anos com mediana de 10 anos.

**Tabela 2** - Tabela de frequência da variável Idade para o grupo Dificuldade de Aprendizagem

Idade	Frequência	Percentagem	Frequência Cumulativa	Percentagem Cumulativa
7	2	8.33	2	8.33
8	3	12.50	5	20.83
9	5	20.83	10	41.67
10	3	12.50	13	54.17
11	3	12.50	16	66.67
12	3	12.50	19	79.17
13	3	12.50	22	91.67
14	2	8.33	24	100.00

#### **4.1.3-Grupo: Dificuldade de Aprendizagem e Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (DA-TDAH)**

O grupo foi composto por 37 indivíduos sendo que, em um indivíduo, o exame não pode ser executado por ausência de colaboração, restando, portanto, para análise o total de 36 indivíduos, conforme Anexo 4. Neste grupo foram incluídos todos os indivíduos com diagnóstico de TDAH, independentemente do subtipo predominante (Inatento/Hiperativo ou Misto).

Houve nítido predomínio do sexo masculino (88.89%) em relação ao feminino (11.11%). A idade média foi 9.03 anos  $\pm$  1.95 com mediana de 9 anos. A distribuição do grupo quanto à idade encontra-se na Tabela 3.

**Tabela 3** - Tabela de frequência da variável Idade do grupo DA-TDAH

<b>Idade</b>	<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem</b>	<b>Frequência Cumulativa</b>	<b>Porcentagem Cumulativa</b>
7	12	33.33	12	33.33
8	3	8.33	15	41.67
9	8	22.22	23	63.89
10	6	16.67	29	80.56
11	2	5.56	31	86.11
12	3	8.33	34	94.44
13	1	2.78	35	97.22
14	1	2.78	36	100.00

#### **4.1.4-Subgrupo com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade Tipo Predominantemente Hiperativo- Impulsivo (TDAH/PH)**

Este subgrupo foi composto por 10 indivíduos retirados do grupo com DA-TDAH em que predominavam os sintomas de hiperatividade/impulsividade (Anexo 5). Todos os indivíduos eram do sexo masculino. A distribuição dos indivíduos de acordo com a idade encontra-se na Tabela 4.

A idade média foi  $8.20 \pm 1.99$  com mediana de 7 anos.

**Tabela 4** - Tabela de frequência da variável Idade do Subgrupo TDAH/PH

<b>Idade</b>	<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem</b>	<b>Frequência Cumulativa</b>	<b>Porcentagem Cumulativa</b>
7	6	60.00	6	60.00
8	1	10.00	7	70.00
9	1	10.00	8	80.00
10	1	10.00	9	90.00
13	1	10.00	10	100.00



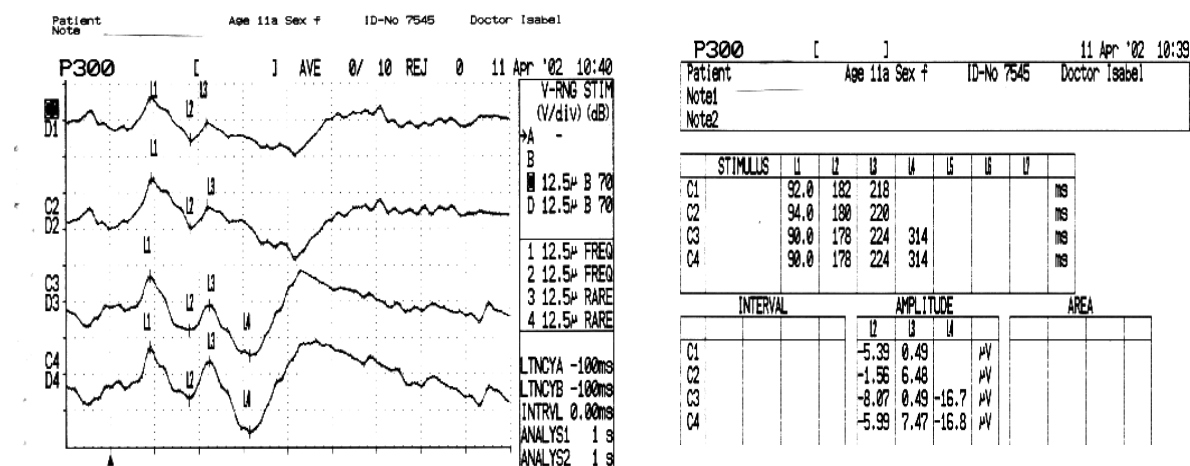
## 4.2-ESTUDO DO P300

### 4.2.1-Análise dos grupos

#### 4.2.1.1-Controle

O P300 mostrou-se, em geral, facilmente identificável em todos os indivíduos do grupo, como pode-se exemplificar nas Figuras 1 e 2.

Os valores da análise estatística descritiva das variáveis Latência em Fz, Latência em Cz, Amplitude em Fz e Amplitude em Cz encontram-se dispostos na Tabela 5.



**Figura 1** - Dados do estudo do P300 em indivíduo do grupo-controle.

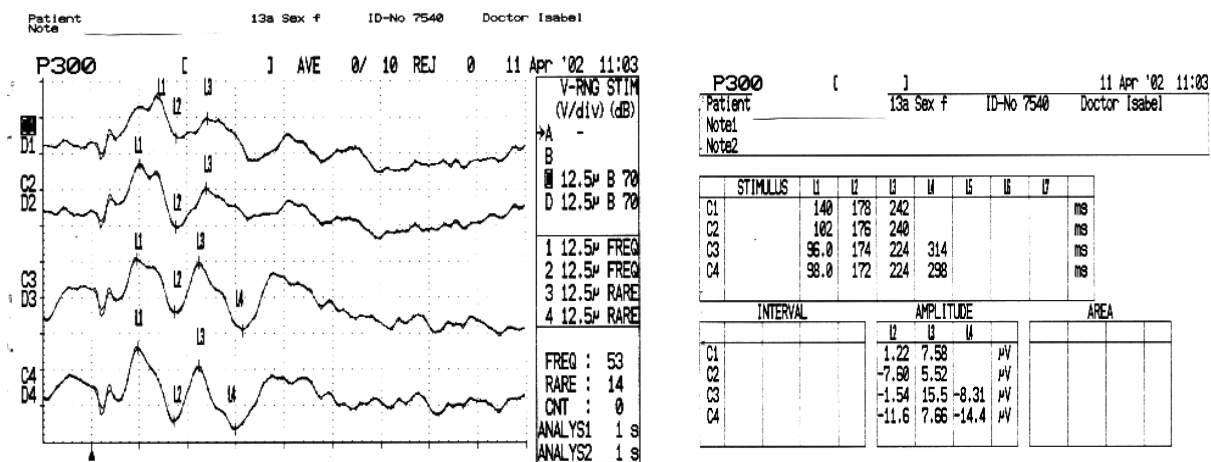
L1= marcação correspondente ao potencial N1

L2= marcação correspondente ao potencial P2

L3= marcação correspondente ao potencial N2

L4= marcação correspondente ao potencial P300

Canais 1 e 2 (C1,2 e D1,2)= registro dos estímulos freqüentes, canais 3 e 4 (C3,4 e D3,4) = registro dos estímulos alvo Canais 1 e 3: Fz-Mastóides, Canais 2 e 4: Cz-Mastóides



**Figura 2-** Dados do P300 em indivíduo do grupo-controle.

L1= marcação correspondente ao potencial N1

L2= marcação correspondente ao potencial P2

L3= marcação correspondente ao potencial N2

L4= marcação correspondente ao potencial P300

Canais 1 e 2 (C1,2 e D1,2)= registro dos estímulos freqüentes, canais 3 e 4 (C 3,4 e D3,4) = registro dos estímulos alvo Canais 1 e 3: Fz-Mastoides, Canais 2 e 4: Cz-Mastóides

**Tabela 5** - Estatísticas descritivas das variáveis Latência em Fz e Cz, Amplitude em Fz e Cz para o grupo-controle

Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
FzP3Lat (ms)	46	330.43	45.88	252.00	321.00	496.00
CzP3Lat(ms)	46	329.17	48.21	252.00	316.00	492.00
FzP3Ampl(µV)	46	10.35	6.03	0.49	9.94	24.80
CzP3Ampl (µV)	46	12.85	7.74	0.34	11.30	32.30

FzP3lat = latência do P3 em Fz; CzP3lat = latência do P3 em Cz; FzP3Ampl = Amplitude do P3 em Fz; CzP3Ampl = amplitude do P3 em Cz; N = número de indivíduos.

#### 4.2.1.2-Dificuldade de aprendizagem (DA)

A estatística descritiva das variáveis Latência em Fz, Latência em Cz, Amplitude em Fz e Amplitude em Cz para o subgrupo DA encontra-se disposta na Tabela 6.

**Tabela 6** - Estatísticas descritivas das variáveis Latência em Fz e Cz e Amplitude em Fz e Cz para o grupo DA

Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
FzP3Lat	24	383.92	75.82	258.00	360.00	532.00
CzP3Lat	24	384.83	74.82	270.00	376.00	530.00
FzP3Ampl	24	7.25	5.86	0.00	6.71	19.50
CzP3Ampl	24	11.19	8.72	0.99	8.24	31.40

FzP3lat = latência do P3 em Fz; CzP3lat = latência do P3 em Cz; FzP3Ampl = amplitude do P3 em Fz; CzP3Ampl = amplitude do P3 em Cz; N = número de indivíduos.

#### 4.2.1.3-Grupo: DA-TDAH

A estatística descritiva das variáveis Latência em Fz, Latência em Cz, Amplitude em Fz e Amplitude em Cz para o grupo com DA-TDAH encontra-se disposta na tabela 7.

**Tabela 7**-Estatísticas descritivas das variáveis Latência em Fz e Cz e Amplitude em Fz e Cz para o grupo DA-TDAH

Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
FzP3Lat	36	386.28	75.79	270.00	377.00	536.00
CzP3Lat	36	384.11	73.33	286.00	375.00	528.00
FzP3Ampl	36	9.43	7.62	0.13	7.67	32.00
CzP3Ampl	36	12.29	9.60	0.83	8.95	42.70

FzP3lat = latência do P3 em Fz; CzP3lat = latência do P3 em Cz; FzP3Ampl = amplitude do P3 em Fz; CzP3Ampl = amplitude do P3 em Cz; N = número de indivíduos.

#### 4.2.1.4-Subgrupo: TDAH- Tipo Predominantemente Hiperativo-Impulsivo

A estatística descritiva das variáveis Latência em Fz, Latência em Cz, Amplitude em Fz e Amplitude em Cz encontra-se disposta na Tabela 8.

**Tabela 8** - Estatísticas descritivas das variáveis Latência em Fz e Cz e Amplitude em Fz e Cz para o subgrupo TDAH/PH

Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
FzP3Lat	10	413.20	95.19	284.00	400.00	536.00
CzP3Lat	10	409.60	90.42	286.00	400.00	526.00
FzP3Ampl	10	11.75	9.78	0.49	7.66	32.00
CzP3Ampl	10	12.32	9.53	0.83	8.23	32.30

FzP3lat = latência do P3 em Fz; CzP3lat = latência do P3 em Cz; FzP3Ampl = amplitude do P3 em Fz; CzP3Ampl = amplitude do P3 em Cz; N = número de indivíduos.

#### 4.2.2-Comparação entre os grupos

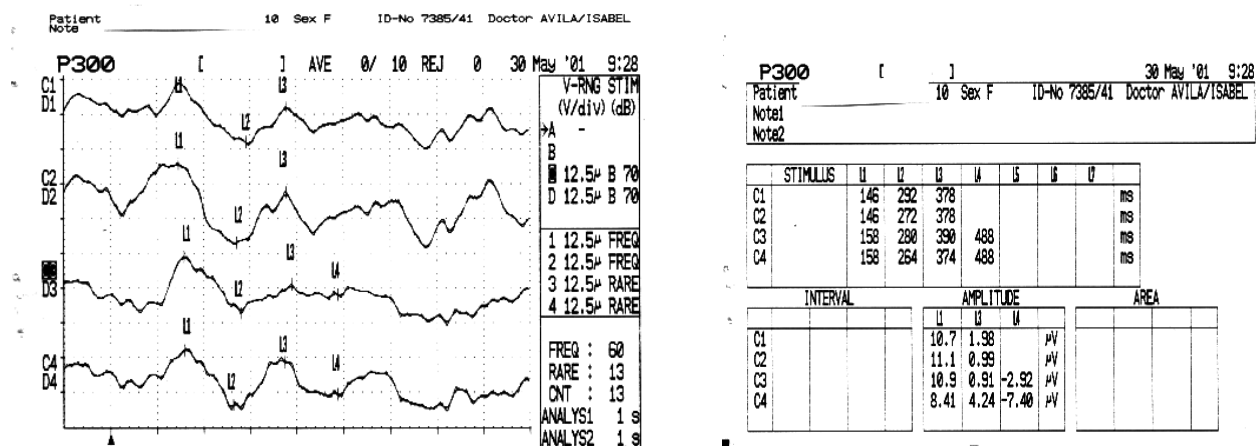
Para comparação entre os grupos foi utilizada a análise de variância ANOVA com transformação “rank”, por causa da não normalidade dos valores. Com essa transformação foram minimizadas a assimetria e variabilidade dos dados.

Quando a diferença foi significativa ( $P \leq 0.05$ ), utilizou-se o teste de Tukey nos “ranks” para identificar os grupos diferentes.

Os grupos DA e DA-TDAH nesta análise, apresentaram valores médios de latência significativamente maiores em relação ao grupo controle (Figura 3). A comparação das latências entre os grupos DA e DA-TDAH não evidenciou diferenças estatisticamente significativas.

Não foram evidenciadas diferenças significativas entre os grupos, em relação aos valores de amplitude do P300.

Os valores de p resultantes da análise ANOVA entre grupos encontram-se dispostos na Tabela 9.



**Figura 3-** Dados do registro do P300 em criança com TDAH

L1= marcação correspondente ao potencial N1

L2=marcação correspondente ao potencial P2

L3= marcação correspondente ao potencial N2

L4= marcação correspondente ao potencial P300

Canais 1 e 2 (C1,2 e D1,2)= registro dos estímulos freqüentes, canais 3 e 4 (C 3,4 e D3,4) = registro dos estímulos alvo Canais 1 e 3: Fz-Mastóides, Canais 2 e 4: Cz-Mastóides

**Tabela 9** - Comparação dos grupos – Resultado da ANOVA com transformação “rank”

Variável	ANOVA	Teste de Tukey
	p-valor	Diferença (alpha = 0.05)
FzP3Lat	0.0001	Cont ≠ (DA = DA-TDAH)
CzP3Lat	0.0002	Cont ≠ (DA = DA-TDAH)
FzP3Ampl	0.1112	(Cont = DA= DA-TDAH)
CzP3Ampl	0.4862	(Cont = DA = DA-TDAH)

FzP3lat = latência do P3 em Fz; CzP3lat = latência do P3 em Cz; FzP3Ampl = amplitude do P3 em Fz; CzP3Ampl = amplitude do P3 em Cz.

Cont = controle; DA = Distúrbio de Aprendizagem; DA-TDAH = Distúrbio de Aprendizagem com Transtorno de Déficit de Atenção Hiperatividade

Devido a assimetria de idade e sexo observada nos grupos clínicos em relação ao controle optamos por aplicar a análise de covariância (ANCOVA) ajustada para sexo e idade (Tabela 10), para ampliar o rigor estatístico.

**Tabela 10** - Comparação dos grupos – Resultado da ANCOVA com transformação “rank”, ajustada para sexo e idade

Variável	ANCOVA ajustada
	p-valor
FzP3Lat	0.6692
CzP3Lat	0.4569
FzP3Ampl	0.4077
CzP3Ampl	0.7708

FzP3lat = latência do P3 em Fz; CzP3lat = latência do P3 em Cz; FzP3Ampl = amplitude do P3 em Fz; CzP3Ampl = amplitude do P3 em Cz.

Cont = controle; DA = Distúrbio de Aprendizagem; DA-TDAH = Distúrbio de Aprendizagem com Transtorno de Déficit de Atenção Hiperatividade

Observou-se que quando corrigidas as diferenças de sexo e idade entre os grupos, o grupo controle não diferiu dos grupos clínicos em relação aos valores de latência e amplitude do P300.

#### 4.2.3-Análise das relações entre as variáveis do grupo-controle

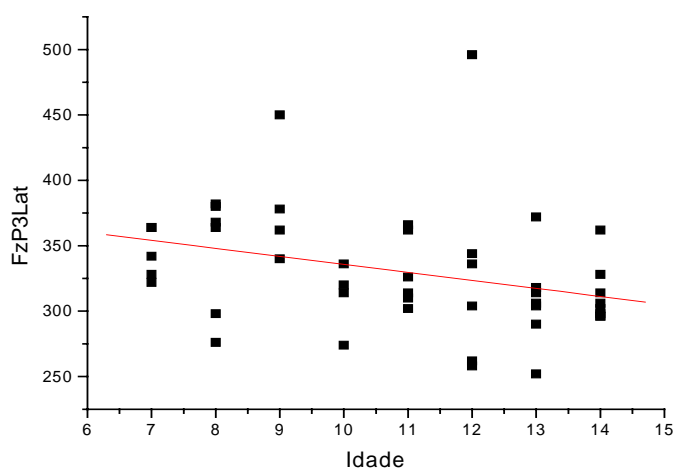
Para verificar a possibilidade de existência de uma relação linear entre as variáveis Latência e Amplitude e a variável Idade foi utilizado o modelo de análise de regressão.

Foi observada uma correlação negativa entre as variáveis Latência e Idade com coeficiente de correlação  $r = -0.32$  para latência em Fz e  $r = -0.33$  para latência em Cz.

Para a variável Latência do P3 em Fz, a reta de regressão estimada foi  $FzP3Lat = 396.99 - 6.12Idade$ , o valor de  $r^2 = 0.1026$  e o coeficiente de variação (CV) = 13.30. O resultado encontra-se expresso na Tabela 11 e na Figura 4.

**Tabela 11** - Resultado da análise de regressão da variável Latência do P3 em Fz em função da Idade

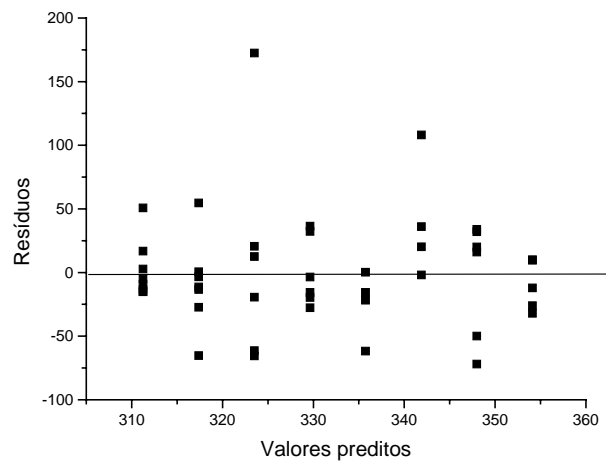
	Parâmetro estimado	Erro-padrão	T	p-valor
Intercepto	396.99	30.37	13.07	0.0001
Idade	-6.12	2.73	-2.24	0.0300



**Figura 4** - Distribuição dos valores da Idade e Latência do P3 em Fz e a reta de regressão estimada

FzP3Lat = latência do P3 em Fz (ms); Idade em anos

Na Figura 5 encontram-se representados os valores dos resíduos que representam a diferença entre os valores observados em relação aos valores preditos pela reta de regressão estimada. O valor do resíduo para cada indivíduo encontra-se relacionado no Anexo 6.



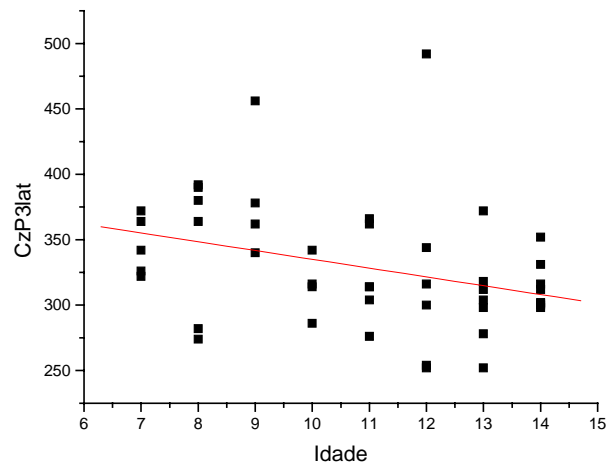
**Figura 5** - Gráfico dos resíduos em relação aos valores preditos para latência do P3 em Fz (FzP3Lat)

Para a variável Latência do P3 em Cz a reta de regressão estimada foi  $CzP3Lat = 402.26 - 6.72Idade$ , o valor de  $r^2 = 0.1121$  e o coeficiente de variação (CV) = 13.95. O resultado encontra-se expresso na Tabela 12 e na Figura 6.

**Tabela 12** - Resultado da análise de regressão da variável Latência do P3 em Cz em função da Idade

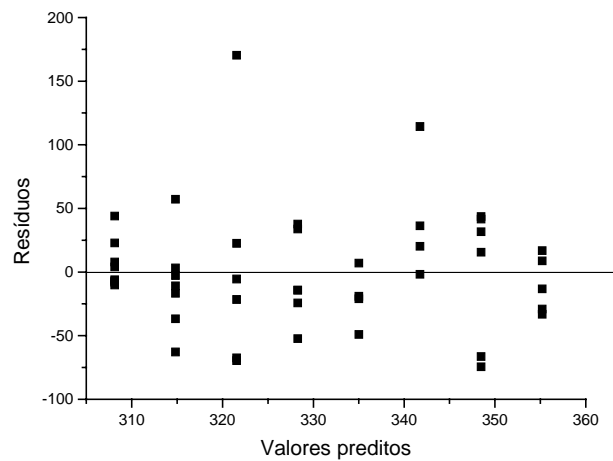
	Parâmetro estimado	Erro-padrão	T	p-valor
Intercepto	402.26	31.74	12.67	0.0001
Idade	-6.72	2.85	-2.36	0.0230





**Figura 6** - Distribuição dos valores da idade e latência do P3 em Cz e a reta de regressão estimada

Na Figura 7 encontram-se representados os valores dos resíduos em relação aos valores preditos pela reta de regressão estimada para CzP3Lat. O valor do resíduo para cada indivíduo encontra-se relacionado no Anexo 7.



**Figura 7**-Gráfico dos resíduos em relação aos valores preditos para latência do P3 em Cz

A variável Amplitude não se correlacionou com a variável Idade em nenhum dos sítios amostrados (Fz e Cz).

Os resultados das análises de regressão encontram-se representados na Tabela 13 e Figura 8 para variável Amplitude do P3 em Fz e Tabela 14, Figura 9 para variável Amplitude do P3 em Cz.

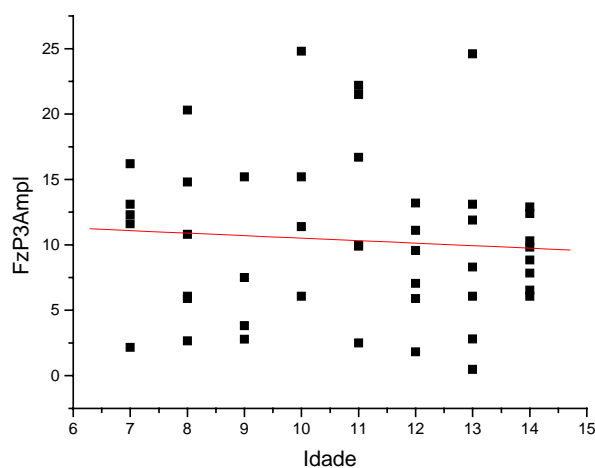
**Tabela 13**-Resultado da análise de regressão da variável Amplitude do P3 em Fz em função da idade

	Parâmetro estimado	Erro-padrão	T	p-valor
Intercepto	12.43	4.20	2.96	0.0049
Idade	-0.1915	0.37	-0.51	0.6145

Reta de regressão estimada:  $FzP3Ampl = 12.43 - 0.1915 \text{ Idade}$

$R^2 = 0.0058$

CV = Coeficiente de variação = 58.73



**Figura 8** - Distribuição dos valores de idade e amplitude do P3 em Fz e a reta de regressão estimada

FzP3Ampl = amplitude do P3 em Fz(ms), Idade = anos

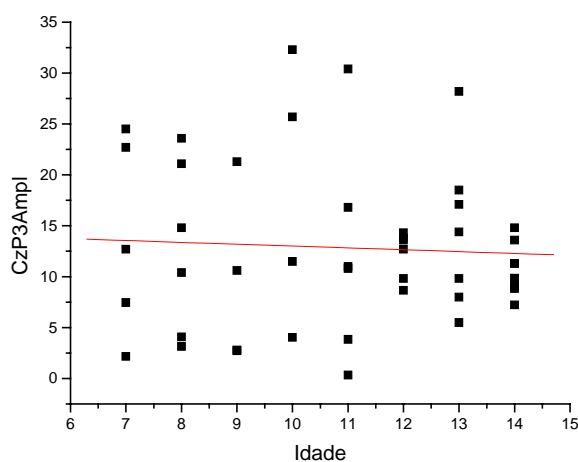
**Tabela 14** - Resultado da análise de regressão da variável Amplitude do P3 em Cz, em função da idade

	Parâmetro estimado	Erro-padrão	T	p-valor
Intercepto	14.81	5.40	2.74	0.0088
Idade	-0.1807	0.48	-0.37	0.7115

A reta de regressão estimada:  $CzP3Ampl = 14.81 - 0.1807 \text{ Idade}$

$R^2 = 0.0031$

CV = Coeficiente de variação = 60.83



**Figura 9** - Distribuição dos valores de idade e amplitude em Cz e a reta de regressão estimada

CzP3Lat = Latência do P3 em Cz (ms), Idade = anos

Para comparação das variáveis de latência e amplitude do P300 em relação ao sexo, foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Os resultados do teste, expressos através do valor-p, e as estatísticas descritivas encontram-se listados na tabela 15. Considera-se a existência de diferença significativa quando  $p \leq 0.05$ .

**Tabela 15-** Estatística das variáveis Latência e Amplitude do P300 em Fz e Cz para o grupo Controle em relação ao sexo

Variável	Sexo	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo	Teste Mann-Whitney
FzP3Lat	F	21	338.10	47.63	252.00	328.00	496.00	p= 0.2044
FzP3Lat	M	25	324.00	44.31	258.00	314.00	450.00	
CzP3Lat	F	21	338.62	48.77	252.00	331.00	492.00	p= 0.2207
CzP3Lat	M	25	321.24	47.25	252.00	316.00	456.00	
FzP3Ampl	F	21	9.74	5.68	0.49	9.90	24.60	p= 0.7241
FzP3Ampl	M	25	10.86	6.38	1.82	10.80	24.80	
CzP3Ampl	F	21	12.54	7.83	2.16	11.30	28.20	p= 0.9209
CzP3Ampl	M	25	13.12	7.82	0.34	11.30	32.30	

FzP3lat = latência do P3 em Fz; CzP3lat = latência do P3 em Cz; FzP3Ampl = amplitude do P3 em Fz;

CzP3Ampl = amplitude do P3 em Cz; N = número de indivíduos, F= feminino, M= masculino D.P.=desvio-padrão



## ***5- DISCUSSÃO***

## **5.1-CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA**

O grupo-controle incluiu representantes de todas as idades na faixa etária alvo entre 7 e 14 anos de idade, com 54,35% do sexo masculino e 45,65% do sexo feminino. O segmento de onde foi proveniente que são as escolas públicas de Campinas, é o mesmo de onde provêm a maioria das crianças dos grupos clínicos considerados no estudo.

Em relação ao grupo DA houve predomínio do sexo masculino (70,83%) havendo um relativo equilíbrio na distribuição das idades na amostra. O predomínio do sexo masculino entre indivíduos com DA é concordante com os estudos de CIASCA (1994), em nosso meio.

O grupo DA-TDAH e o subgrupo TDAH/PH apresentaram nítido predomínio do sexo masculino, 88,89% e 100% respectivamente, fato concordante com a literatura disponível e muito próxima à razão de 9:1 entre os sexos masculino e feminino relatada no DSM-IV para populações provenientes de clínicas. Ambos também apresentaram predomínio de indivíduos mais jovens, sendo que 80,56% da amostra no grupo DA-TDAH e 100 % no subgrupo TDAH/PH apresentava-se compreendida entre 7 e 10 anos de idade. Acredita-se que esta distribuição possa ser justificada pelas próprias características da síndrome, pois, nos primeiros anos escolares, as dificuldades de atenção e os sintomas motores passam a afetar o trabalho em sala de aula e o desempenho acadêmico, sendo assim motivo de referência ao serviço de saúde.

## **5.2-ESTUDO NORMATIVO DO P300**

### **5.2.1-Análise das médias e desvios-padrão**

No estabelecimento dos valores normais do P300 para as nossas condições populacionais e técnicas encontra-se um valor médio em Fz = 330,43ms e em Cz = 329,17ms com desvio-padrão (DP) de 45,88 ms e 48,81ms respectivamente. Para amplitude os valores médios em Fz foram 10,35 $\mu$ V com DP= 6,03 $\mu$ V e em Cz = 12,85 $\mu$ V com DP = 7,74 $\mu$ V.

Apesar de serem escassas as publicações sobre valores normativos do P300 em nosso meio, encontram-se valores semelhantes aos de DINIZ Jr. et al. (1997), que relataram latência média do P3 em Cz = 328,6ms com DP  $\pm$  29,9 ms em um grupo de 20 crianças

brasileiras normais e aos de VISIOLI-MELO e ROTTA (2000) que, em um grupo de 32 crianças brasileiras normais de 10 anos a 11 anos e 11 meses encontrou um valor médio de latência de 336 ms com desvio-padrão de 48ms, não havendo em ambos os estudos, referências aos valores de amplitude.

POLICH et al. (1985b), em um amplo estudo normativo para o paradigma auditivo “oddball”, encontraram em indivíduos entre 0-9 anos de idade valores médios do P3 em Cz de 355 ms com DP de 25,7 ms e em indivíduos entre 10-19 anos latência média de 322ms e DP de 29,1 ms.

Em um grupo de 51 indivíduos normais entre 6- 14 anos de idade, MARTIN et al. (1988), encontraram valor médio de latência em Cz = 376,77ms e amplitude média de 10.19  $\mu$ V. O maior valor médio para latência do P300 pode, em parte, ser explicado pela inclusão de maior número de crianças de menor idade no estudo. Os valores de DP para as medidas de latência foram acentuadamente altos no subgrupo 6-7 anos de idade (DP=130,67 ms). No subgrupo de 9-10 anos, o DP foi = 50,37ms e no subgrupo 12-14 anos o DP foi de 19.80 ms.

Em relação à amplitude, o DP da amostra variou de 2.40 $\mu$ V para o subgrupo de 6-7 anos a 3.17 $\mu$ V no subgrupo de 12-14 anos.

Os dados acima mostram concordância dos nossos dados em relação aos da literatura. Um fato que merece consideração é a grande variabilidade idade-dependente expressa pelo desvio-padrão das amostras normais.

O alto desvio-padrão das amostras expressa uma heterogeneidade que pode resultar de vários fatores como, diferenças populacionais reais, discrepâncias na escolha dos indivíduos-controle, variações nos protocolos de teste ou amostras de tamanho insuficiente para o espectro de idade. PFEFFERBAUM et al. (1984a), estudando uma amostra relativamente grande de controles adultos (115 indivíduos de 18-90 anos) encontrou um desvio-padrão de 70 msec para o paradigma auditivo sugerindo uma real variabilidade do P300 em uma amostra normal.

Acrescentando-se a estes dados deve-se considerar que a latência do P300 pode variar de 12 a 60 ms em um mesmo indivíduo, em estudos repetidos em intervalos de tempo de até 4 semanas (OKEN, 1997).

Tendo em consideração os dados acima, especialmente a variabilidade acentuada dos valores do P300 na faixa etária mais jovem, evidencia-se a necessidade de cautela na interpretação isolada do exame, sendo que alguns autores consideram que no estágio atual do conhecimento, o P300 deva prestar-se apenas para comparação entre grupos (FRANCO, 2001).

Em nossa amostra, dois indivíduos do grupo normal (exames 7535 e 7542) apresentaram valores de latência anormalmente elevados, fora do intervalo de confiança para faixa etária (Anexo 6). Foi realizada revisão do histórico escolar destas crianças bem como nova entrevista com os pais e professores, não existindo informações que pudessem apontar para alguma falha no processo de seleção. Apesar de se aceitar que em qualquer estudo biológico, os pequenos desvios da normalidade não afetam as inferências feitas com base nele (BEIGUELMAN, 1991) considera-se serem estes bons exemplos da necessidade de cautela na análise individual dos resultados.

### **5.2.2-Análise das relações entre as variáveis**

Observa-se uma relação linear entre os valores de idade e latência do P3, sendo o coeficiente de correlação ( $r$ ) igual a -0,32 em Fz e -0,33 em Cz e o decréscimo estimado da latência em Fz igual 6,12 ms/ano e 6,72 ms/ano para Cz.

Não foi observada uma correlação entre as variáveis Amplitude e Idade ( $r = 0,07$  em Fz e  $r = 0,05$  em Cz).

Outros estudos normativos como os de GOODIN et al. (1978) e MARTIN et al. (1988), para faixa etária de 6-15 anos e os de FUCHIGAMI et al. (1993), para faixa etária de 4- 21 anos, encontraram uma relação linear entre latência e idade, também não encontrando uma correlação entre idade e amplitude do P300.

Nossos resultados demonstram que a idade influi de modo particularmente importante na latência do P300. Durante a infância, o P300 diminui progressivamente com a progressão dos anos (6,72 ms/ano em Cz). Os achados acima são concordantes com os



estudos de POLICH et al. (1985b), que relataram valores de decréscimo das latências de 6,6 ms/ano para o componente P3a e 7,8 ms/ano para o componente P3b na faixa etária de 0-15 anos de idade, porém menos acentuados que os 12,3 ms/ano relatados por FINLEY et al. (1985), e os 18,4 ms/ano e 19 ms/ano relatados por GOODIN et al. (1978) e BARAJAS (1991), respectivamente e os 37 ms/ano relatados por MARTIN et al. (1993) em um grupo de 33 crianças de 3,9 a 12,2 anos.

Acredita-se que vários fatores possam influir na discrepância dos valores acima, sendo que a variabilidade das faixas etárias amostradas é certamente um dos mais importantes, considerando-se que a inclusão indivíduos de maior idade altera drasticamente estes valores (MARTIN et al., 1988; BARAJAS, 1991).

Apesar da relação linear significativa observada entre os valores de idade e latência do P300 deve-se considerar que a dispersão da curva expressa pelos altos valores de resíduo observados, não permite que as retas obtidas sejam boas retas preditivas para as latências em Fz e Cz. Tal dado observado neste e nos demais estudos normativos da literatura apontam para a interferência de outros fatores, ainda não conhecidos, na determinação dos valores do P300.

O estudo não encontrou diferenças entre os sexos em relação aos valores de latência e amplitude do P300 em Fz e Cz. Tais dados são concordantes com os estudos de MARTIN et al. (1988) em indivíduos normais de 6-14 anos de idade.

### **5.3-ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS GRUPOS**

No estudo comparativo entre os grupos, a análise ANOVA inicialmente apontou para um prolongamento dos valores de latência do P300 nos grupos DA e TDAH em relação aos controles, fato que corroborava a observação intuitiva do autor. Entretanto, quando aplicou-se a análise de covariância ajustada para sexo e idade as diferenças entre os valores de latência do P300 entre os grupos clínicos (DA e DA-TDAH) e o subgrupo TDAH/PH em relação aos controles normais não se confirmaram. Tais diferenças podem portanto ser atribuídas às assimetrias destes parâmetros observadas entre os grupos.

Também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos-controle e clínicos (DA e DA-TDAH) e o subgrupo TDAH/PH em relação aos valores de amplitude em nenhuma das análises estatísticas utilizadas.

Apesar de ser grande o número de estudos do P300 envolvendo crianças com TDAH, a grande variedade metodológica torna a análise comparativa entre os estudos uma difícil tarefa (FRANK et al., 1994).

Prolongamento dos valores de latência em indivíduos com TDAH bem como em indivíduos com Dificuldade de Aprendizagem tem sido relatado em vários estudos, porém não foi encontrado em outros.

Em estudos recentes IDIAZ BAL ALECHA et al. (2002) e PUENTE et al. (2002), separadamente, relataram prolongamento dos valores de latência em comparação aos controles normais em crianças com TDAH, utilizando o paradigma auditivo “oddball”.

No estudo de DINIZ JUNIOR et al. (1997), em crianças com Distúrbio de Aprendizagem e VISIOLI-MELO e ROTTA (2000), em crianças com mau rendimento escolar também houve prolongamento das latências do P300. Outros autores também relataram prolongamento das latências do P300 no TDAH (HOLCOMB et al., 1985), entretanto, valores normais de latência nos grupos TDAH são relatados por alguns autores (FRANK et al., 1994; LOW e LOW, 2001).

Em relação à amplitude, grande parte dos estudos relatam redução dos seus valores em indivíduos com TDAH (LOISELLE et al., 1980; HOLCOMB et al., 1985; SATTERFIELD et al., 1990; LOW e LOW, 2001; IDIAZ BAL ALECHA et al., 2002; PUENTE et al., 2002), porém, assim como para os valores de latência tais achados não têm sido constantes e como em vários estudos, assim como no nosso, não foram encontradas diferenças nas amplitudes do P300 entre indivíduos com TDAH e controles normais (CALLAWAY et al., 1983; SATTERFIELD et al., 1988) ou em indivíduos com Distúrbio de Aprendizagem (DINIZ JUNIOR et al., 1997) havendo, inclusive, relato de maiores valores de amplitude em crianças hiperativas, em relação aos controles normais (BUCHSBAUM e WENDER, 1973).

Especula-se que a utilização de faixas etárias amplas ou altamente susceptíveis às mudanças do P300 relacionadas à idade possam falhar na detecção de possíveis alterações do P300 no DA ou TDAH. SATTERFIELD e BRALEY (1977), analisando a aparente inconsistência das anormalidades encontradas no estudo dos potenciais cognitivos estudaram valores de amplitude em um grupo de crianças hiperativas entre 6-12 anos de idade, não encontrando diferenças significativas em relação aos controles pareados em idade. Entretanto, quando esta análise foi realizada em subgrupos separados, as crianças hiperativas de 6-7 anos de idade apresentaram valores menores de amplitude em relação aos controles de mesma idade e as crianças hiperativas maiores (10-12 anos) apresentaram valores significativamente maiores de amplitude em relação aos controles pareados pela idade. Os autores sugerem que possíveis alterações no desenvolvimento de processos neurais dos sistemas de atenção e de vigília estejam subjacentes a estes achados. Faltam dados que comprovem esta análise especulativa, porém, no presente estudo a opção pela avaliação de uma faixa etária relativamente ampla pode ter contribuído para a não sinalização de possíveis anormalidades.

A observação de uma significativa influência nos valores de latência do P300 exercida pela idade nesta faixa etária e a grande variabilidade intrínseca ao teste P300 apontam para a necessidade de cautela na comparação dos dados. Neste estudo, onde os grupos clínicos foram avaliados através do desenho de estudo duplo-cego, apesar de todos os grupos e o subgrupo estarem contidos dentro da faixa etária proposta, observou-se que o predomínio de indivíduos mais jovens nos grupos clínicos constituiu-se um fator de viés à análise. Tal dado exemplifica a necessidade de um controle mais acurado sobre a variável Idade em estudos futuros. No entanto, importa salientar que apenas o pareamento simples sem a utilização de um grande número de indivíduos provavelmente não seja suficiente para proporcionar resultados satisfatórios tendo em vista a grande variabilidade intrínseca ao P300.

Uma outra abordagem possível é a de KLORMAN (1991), que sugere que as anormalidades do P300, especialmente as relacionadas à amplitude, seriam mais facilmente constatadas em tarefas suficientemente elaboradas e realmente capazes de propiciar o desempenho deficiente dos pacientes com TDAH, podendo, portanto, não se expressar de

modo consistente em tarefas mais simples como a discriminação de duas frequências tonais utilizada neste estudo.

Como o potencial evocado representa a média espacial da atividade de um grande número de células neuronais, poderia falhar na detecção de mudanças sutis no padrão de ativação destes neurônios. Também é possível que o processo de atenção ativado durante o processo de execução de uma tarefa discriminativa, seja diferente em certos aspectos de mecanismos neurais, envolvidos em outras tarefas (PICTON e HILLYARD, 1974).

Todos os fatores acima citados poderiam contribuir para a heterogeneidade dos achados de literatura e devem ser considerados na análise dos potenciais cognitivos.

Considera-se que apenas estudos envolvendo um número grande de crianças, separadas em menores faixas de idade, poderiam ser valiosos para o esclarecimento das controvérsias relacionadas ao P300 no estudo da DA e do TDAH (SATTERFIELD e BRALEY, 1977) .

#### **5.4-LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Acredita-se que abordagem da faixa etária de 7-14 anos, sujeita a rápidas transformações do P300 e a relativa heterogeneidade dos grupos clínicos possa ter limitado a capacidade do estudo em detectar possíveis alterações.

Considera-se também que este estudo poderia ter sido enriquecido com a inclusão de um grupo com TDAH sem DA, para melhor apreciação do papel dos déficits atencionais no estudo do P300.

O principal fator limitante na inclusão deste grupo foi o fato de termos recebido crianças referenciadas de um ambulatório específico para avaliação de Dificuldade de Aprendizagem.

A dificuldade na obtenção deste grupo também foi citada por FRANK et al. (1998) que conseguiram reunir apenas 14 crianças nestas condições. Em estudos futuros talvez seja útil uma busca ativa destes indivíduos.

## 5.5-COMENTÁRIOS FINAIS

Considera-se interessante a observação de CELESIA (1990) que ao referir-se à utilização do P300 na diferenciação entre demências e pseudodemências considerou que são, muitas vezes, pouco realistas as expectativas sobre a capacidade de um único

exame atuar como marcador específico das demências. Acredita-se que esta observação pode se aplicar às demais anormalidades cognitivas.

O P300 tem sido relacionado a tarefas caracteristicamente bem estruturadas e repetitivas e que refletem o engajamento do sujeito no reconhecimento do estímulo raro, seleção da resposta e encerramento do contexto cognitivo, ou seja, além de perceber o estímulo e responder a ele, o sujeito mantém a expectativa do evento que irá encerrar o contexto ou tarefa. Participam no processo as zonas terciárias do cérebro, definidas por Luria como unidades para recepção, análise e armazenamento de informações (VERLERGER, 1988) que representam, portanto, um amplo espectro do processamento cognitivo.

Qualquer distúrbio que acarrete alterações funcionais do processamento cognitivo poderia levar a alterações dos potenciais endógenos e sendo assim, CELESIA (1990) sugere que o problema talvez não esteja no teste em si e sim na pergunta que fazemos através dele. Talvez, a abordagem mais promissora seja a incorporação do P300 como teste auxiliar em uma bateria de testes de avaliação. A pergunta então seria se diferentes constelações de anormalidades, entre elas as referentes ao P300, seriam capazes de sinalizar determinados distúrbios cognitivos.

Acredita-se que mais estudos serão necessários para uma melhor apreciação do papel dos potenciais endógenos na avaliação dos distúrbios cognitivos, entre eles o DA e o TDAH.

Apesar das controvérsias, admite-se que o P300 possa vir a ser contributivo como um teste auxiliar, porém provavelmente pouco específico, na avaliação das anormalidades cognitivas da infância porém, no momento faltam ser definidas as condições técnicas propícias para a maior homogeneidade dos resultados na literatura.



## ***6- CONCLUSÕES***

Nesse estudo concluiu-se que:

- A idade foi um fator de forte influência na determinação dos valores de latência do P300 para a faixa etária entre 7- 14 anos de idade, devendo ser considerada na interpretação dos resultados do exame.
- A idade não exerceu influência significativa na determinação dos valores de amplitude do P300 para a faixa etária estudada.
- O sexo não se constituiu um fator de influência na determinação do P300 para faixa etária abordada

Os valores de latência e amplitude do P300 não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos e o subgrupo, não sendo capazes de diferenciar os grupos clínicos (DA e DA-TDAH) e o subgrupo TDAH-PH do grupo-controle.





ALEXANDER, J.E.; POLICH, J. Handedness and P300 from auditory stimuli. **Brain and Cognition**, 35: 259-70, 1997.

ANDERSON, J.C.; WILLIAMS, S.; MCGEE, R.; SILVA, P.A. DSM-III disorders in preadolescent children. **Arch Gen Psychiat**, 44:69-76, 1987.

AMERICAN ELECTROENCEPHALOGRAPHIC SOCIETY: GUIDELINE NINE: Guidelines on Evoked Potentials. **J Clin Neurophysiol**, 11(1):40-73, 1994.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV). 4.ed. Washington: American Psychiatric Association, 1995.

ÁVILA, J.O.; QUAGLIATO, E.M.A.B.; COSTALLAT, L.T.L. “Spectrum bias” e o registro de potenciais evocados de longa latência em pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES)”. **Arq Neuropsiquiatr**, 59(3-B):17, 2001.

BARAJAS, J.J. The effects of age on human P3 latency. **Acta Otolaryngol (Stockh)**, 476 (Supl.):157-60, 1991.

BAUDENA, P.; HALGREN, E.; HEIT, G.; CLARKE, J.M. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. **Electroenceph clin Neurophysiol**, 94:251-64, 1995.

BEIGUELMAN, B. A distribuição normal. In: BEIGUELMAN, B Ed.. **Curso prático de bioestatística** 2.ed.rev. Ribeirão Preto: Revista Brasileira de Genética, 1991:p. 95-134.

BUCHSBAUM, M.; WENDER, P. Average evoked responses in normal and minimally brain dysfunctioned children treated with amphetamine: A preliminary report. **Arch Gen Psychiat**, 29:764-70, 1973.

BUITELAAR, J.; VAN ENGELAND, H. Methylphenidate influences on both early and late ERPs waves of ADHD children in a continuous performance test. **J Abnorm Child Psychol**, 22:561-78, 1994.

CALLAWAY, E. Correlations between averaged evoked potentials and measures of intelligence. **Arch Gen Psychiat**, 29:553-8, 1973.

CALLAWAY, E.; HALLIDAY, R.; NAYLOR, H. Hiperactive children`s event-related potentials fail to support underarousal and maturational-lag theories. **Arch Gen Psychiatry**, 40:1243-48, 1983.

CANTWELL, D.P.; BAKER, L. Association between Attention Deficit-Hyperactivity Disorder and Learning Disorders. **J Learn Disabil**, 24(2):88-95, 1991.

CASTELLANOS, F.X. Toward a pathophysiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Clinical Pediatrics**, July:381-93, 1997.

CELESIA, G.G. Clinical utility of long latency ‘cognitive’ event-related potentials (P3): editorial comment. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 76:1, 1990.

CEPONIENE, R.; CHEOUR, M.; NÄÄTÄNEN, R. Interestimulus interval and auditory event-related potentials in children: evidence for multiple generators. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 108:345-54, 1998.

CIASCA, S.M. **Distúrbios e Dificuldades de Aprendizagem em crianças: análise do diagnóstico interdisciplinar**. Campinas, 1994. (Tese Doutorado – Universidade Estadual de Campinas).

COURCHESNE, E.; KILMAN, B.A.; GALAMBOS, R.; LINCOLN, A.J. Autism: processing of novel auditory information assessed by event-related brain potentials. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 59:238-48, 1984.

COURCHESNE, E., HILLYARD, A.S, GALAMBOS, R. Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 39:131-43, 1975.

DAINER, K.B.; KLORMAN, R.; SALZMAN, L.F.; HESS, D.W.; DAVIDSON, P.W., MICHAEL, R.L. Learning-Disordered Children`s Evoked Potentials During Sustained Attention. **J Abn Child Psychol**, 9(1):79-94, 1981.

DINIZ JUNIOR, J; MANGABEIRA-ALBERNAZ, P.L.; MUNHOZ, M.S.L.; FUKUDA, Y. Cognitive Potentials in children with learning disabilities. **Acta Otolaryngol (Stockh)**, 117:211-13, 1997.

- DUNN, B.R; DUNN, D.A; LANGUIS, M; ANDREWS, D. The relation or ERP components to complex memory processing. **Brain and cognition**, 36:355-76, 1998.
- FINLEY, W.W.; FAUX, S.F.; HUTCHESON, J.; AMSTUTZ, L. Long-latency event-related potentials in the evaluation of cognitive function in children. **Neurology**, 35:323-7, 1985.
- FORD, J.M; SULLIVAN, E.V; MARSH, L; WHITE, P.M; LIM, K.O; PFEFFERBAUM, A. The relationship between P300 amplitude and regional gray matter volumes depends upon the attentional system engaged. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 90:214-8, 1994.
- FRANCO, G.M. O potencial evocado cognitivo em adultos normais. **Arq Neuropsiquiatr**, 59(2-A):198-200, 2001.
- FRANK, Y.; SEIDEN, J.A.; NAPOLITANO, B. Electrophysiological changes in children with learning and attentional abnormalities as function of age: Event-related Potentials to an “oddball” paradigm. **Clin Electroencephalogr**, 29(4):188-93, 1998.
- FRANK, Y.; SEIDEN, J.A.; NAPOLITANO, B. Event-Related Potentials to an “oddball” auditory paradigm in children with Learning Disabilities with or without Attentional Deficit Hyperactivity Disorder. **Clin Electroencephalogr**, 25(4):136-41, 1994.
- FRODL, T.; MEISENZAHN, E.M.; MULLER, D.; HOLDER, J.; JUCKEL, G.; MOLLER, H.J.et al. P300 subcomponents and clinical symptoms in schizophrenia. **Int J Psychophysiol**, 43(3):237-46, 2002.
- FUCHIGAMI, T.; OKUBO, O.; FUJITA, Y.; OKUNI, M.; NOGUCHI, Y.; YAMADA, T. Auditory event-related potentials and reaction time in children: evaluation of cognitive development. **Dev Med Child Neurol**, 35:230-7, 1993.
- GARCÍA-LARREA, L.; CÉZANNE-BERT, G. P3, Positive slow wave and working memory load: a study on the functional correlates of slow wave activity. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 108:260-73, 1998.
- GARCÍA-LARREA, L.; LUKASZEWICZ, A-C.; MAUGUIÈRE, F. Revisiting the oddball paradigm. Non-target vs neutral stimuli and the evaluation of ERP attentional effects. **Neuropsychologia**, 30(8):723-41, 1992.

- GEISLER, M.; POLICH, J. P300 and time of day: circadian rhythms, food intake, and body temperature. **Biol Psychol**, 31:117-36, 1990.
- GOODIN, D.S.; SQUIRES, K.C.; HENDERSON, B.H.; STARR, A. Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 44:447-58, 1978.
- GOODIN, D.S., AMINOFF, M.J. Electrophysiological differences between subtypes of dementia. **Brain**, 109:1103-13, 1986.
- GOODIN, D.S.; AMINOFF, M.A.; CHERNOFF, D.N.; HOLLANDER, H. Long latency event-related potentials in patients infected with human immunodeficiency virus. **Ann Neurol**, 27:414-9, 1990.
- GOODIN, D.S., SQUIRES, K.C., STARR, A. Long latency event-related components of the auditory evoked subtypes of dementia. **Brain**, 101:635-48, 1978.
- GORDON, E.; KRAIUHIN, C.; HARRIS, A.; MEARES, R.; HOWSON, A. The differential diagnosis of dementia using P3 latency. **Biol Psychiat**, 21:1123-32, 1986.
- GUARDIOLA, A.; FUCHS, F.D.; ROTTA, N.T. Prevalence of Attention-Deficit Hyperactivity disorders in students – Comparison between DSM-IV and neuropsychological criteria. **Arq Neuropsiquiatr** 58(2-B): 401-7, 2000.
- HALGREN, E.; BAUDENA, P.; CLARKE, J.M.; HEIT, G.; MARINKOVIC, K.; DEVAUX, B. et al. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. II. Medial, lateral and posterior temporal lobe. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 94:229-50, 1995a.
- HALGREN, E.; BAUDENA, P.; CLARKE, J.M.; HEIT, G.; LIEGEOIS-CHAUVEL, C.; CHAUVEL, P. et al. A. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 94:191-220, 1995b.
- HAMMIL, D.D., LEIGH, J.E., MACNUTT, G.; LARSEN, S.C. A new definition of learning disabilities. **J Learn Disabil**, 20:109-113, 1987.

HANSCH, E.C.; SYNDULKO, K.; COHEN, S.N.; GOLDBERG, Z.I., POTVIN, A.R.; TOURTELLOTTE, W.W. Cognition in Parkinson disease: an event – related potential perspective. **Ann Neurol**, 11:599-607, 1982.

HILLYARD, S.A.; SQUIRES, K.C.; BAUER, J.W.; LINDSAY, P.H. Evoked potentials correlates of auditory signal detection. **Science**, 172:1357-60, 1971.

HILLYARD, S.A.; MANGUN, G.R.; WOLDORFF, M.G.; LUCK, S.J. Neural Systems Mediating Selective Attention. In: GAZZANIGA, M.S. Ed. **The New Cognitive Neurosciences**, 2.ed. Cambridge M.A.: The MIT Press, 2000. p.665-81.

HIRAYASU, Y.; SAMURA, M.; OHTA, H.; OGURA, C. Sex effects on rate of P300 latency with age. **J Clin Neurophysiol**, 111:187-94, 2000.

HOLCOMB, P.J.; ACKERMAN, P.T.; DYKMAN, R.A. Cognitive Event-Related Brain Potentials in Children with Attention and Reading Deficits. **Psychophysiology**, 22(6):656-67, 1985.

HOLBOROW, P.L.; BERRY, P.S. Hyperactivity and learning difficulties. **J Learn Disabil**, 19:426-31, 1986.

IDIAZ BAL ALECHA, M.; PALENCIA TABOADA, A.B.; SANGORR, J.; ESPADALER GAMISSANS, J.M. Cognitive evoked potentials in the hyperactivity attention deficit disorder. **Rev Neurol**; 34(4):301-5, 2002.

JASPER, H.H. The ten-twenty electrode system of the International Federation. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 10:371-3, 1958.

JENTZSCH, I; SOMMER, W. Sequence-sensitive subcomponents of P300: Topographical analyses and dipole source localization. **Psychophysiology**, 38:607-21, 2001.

JOHNSTONE, S.J.; BARRY, R.J. Auditory event-related potentials to a two-tone discrimination paradigm in attention deficit hyperactivity disorder. **Psychiatry Res**, 64:179-92, 1996.

KLORMAN, R. Cognitive Event-Related Potentials in Attention Deficit Disorder. **J Learn Disabil**, 24(3):130-40, 1991.

KNIGHT, R.T. Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 59:9-20, 1984.

KNIGHT, R.T.; SCABINI, D.; WOODS, D.L.; CLAYWORTH, C.C. Contributions of temporal-parietal junction to the human auditory P3. **Brain Res**, 502:109-16, 1989.

KOLEV, V; DEMIRALP, T; YORDANOVA, J; ADEMOGLU, A; ISOGLU-ALKAÇ, U. Time-frequency analysis reveals multiple components during oddball P300. **NeuroReport**, 8:2061-65, 1997.

KONISHI, T; NAGANUMA, Y; HOUNGOU, K; MURAKAMI, M; YAMATANI, M; YA, S. Changes of P300 latency with age in childhood epilepsy. **Pediatr Neurol**, Feb;12(2):132-5, 1995.

KUTAS, M.; HILLYARD, A.S. Reading senseless sentences: Brain potentials reflect semantic incongruity. **Science**, 207:203-5, 1980.

LOISELLE, D.L.; STAMM, J.S.; MAITINSKY, S.; WHIPPLE, S.C. Evoked potential and behavioral signs of attentive dysfunctions in hiperactive boys. **Psychophysiology**, 17:193-201, 1980.

LOW, A.M.; LOW, R. Valor do potencial evocado P300 na Síndrome do Déficit e Distúrbio de Atenção. **Arq Neuropsiquiatr**, 59(3-B):15, 2001.

MARTIN, L.; BARAJAS, J.J.; FERNANDEZ, R.; TORRES, E. Auditory event-related potentials in well-characterized groups of children. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 71:375-81, 1988.

MARTIN, F; DELPONT, E; SUISSE, G; RICHELME, C; DOLISI, C. Long-latency event-related potentials (P300) in gifted children. **Brain and Development**, 15:173-7, 1993.

MARTIN-LOECHES, M.; MUNOS, F.; HINOJOSA, J.A.; MOLINA, V.; POZO, M.A. The P300 component of evoked potentials in the evaluation of schizophrenia: new evidence and future visions. **Rev Neurol**, 32(3):250-8, 2001.

MARTINEAU, J.; LAFFONT, F.; BRUNEAU, N.; ROUX, S.; LELORD, G. Event-related potentials evoked by sensory stimulation in normal, mentally retarded and autistic children. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 48:140-53, 1980.

MAUGUIÈRE, F.; FISCHER, C. Les potentiels évoqués en neurologie. Paris-France: Editions Techniques-**Encycl Méd Chir**. Neurologie,1990, 17031 B<sup>10</sup>, 4, 26p.

MEADOR, K.J.; LORING, D.W.; HUH, K.; GALLAGHER, B.B.; KING, D.W. Comparative cognitive effects of anticonvulsants. **Neurology**, 40:391-4, 1990.

MECKLINGER, A.; OPITZ, B.; FRIEDERICI, A.D. Semantic aspects of novelty detection in humans. **Neurosci Lett**, 235:65-8, 1997.

NOVICK, B.; VAUGHAN JR., H.G.; KURTZBERG, D.; SIMSON, R. An electrophysiologic indication of auditory processing defects in autism. **Psychiat Res**, 3:107-14, 1980.

OKEN, B.S.; SALINSKY, M. Alertness and Attention: Basic science and eletrophysiologic correlates. **J Clin Neurophysiol**, 9(4):480-94, 1992.

OKEN, B.S. Endogenous Event-Related Potentials. In: CHIAPPA K.H. Ed. **Evoked Potentials in Clinical Medicine**, 3.ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; p.529-63.

OLLO, C.; SQUIRES, N. Event-Related Potentials in Learning Disabilities. In: CRACCO, R.Q.; BODIS-WOLLNER, I. Ed. **Evoked Potentials**. New York: Alan R.Liss, Inc, 1986; p.497-512. Frontiers of Clinical-Neuroscience, vol. 3.

PFEFFERBAUM, A.; HORVATH, T.B.; ROTH, W.T.; KOPELL, B.S. Event-related potential changes in chronic alcoholics. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 49:257-65, 1979.

PFEFFERBAUM, A.; FORD, J.M.; WENEGRAT, B.G.; ROTH, W.T.; KOPELL, B.S. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. I. Normal aging. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 59:85-103, 1984a.

PFEFFERBAUM, A.; WENEGRAT, B.G.; FORD, J.M.; ROTH, W.T.; KOPELL, B.S. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II. Dementia, depression and schizophrenia. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 59:104-24, 1984b.

PICTON, T.W.; HILLYARD, A.S. Human auditory evoked potentials. II: Effects of attention. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 36:191-9, 1974.

- POLICH, J. Attention, probability and tasks demands as determinants of P300 latency from auditory stimuli. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 63:251-9, 1986a.
- POLICH, J. Normal variation of P300 from auditory stimuli. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 65:236-40, 1986b.
- POLICH, J.; HOWARD, L.; STARR, A. Effects of age on the P300 component of the Event-related potential from auditory stimuli: peak definition, variation, and measurement. **J Gerontol**, 40(6):721-6, 1985b.
- POLICH, J.; LADISH, C.; BURNS, T. Normal variation of P300 in children: age, memory span, and head size. **Int J Psychophysiol**, 9:237-48, 1990.
- POLICH, J. Stimulus frequency and masking as determinants of P300 latency in Event-related Potentials from auditory stimuli. **Biol Psychol**, 21:309-18, 1985.
- POLICH, J. Task difficulty, probability and inter-stimulus interval as determinants of P300 from auditory stimuli. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 68: 311-20, 1987.
- PRATAP-CHAND, R.; SINNIAM M.; SALEM, F.A. Cognitive evoked potential (P300): a metric for cerebral concussion. **Acta Neurol Scand**, 78:185-9, 1988.
- PUENTE, A.; YUNZA, A.; PAMPLONA, M.; SILVA-ROJAS, A.; LARA, C. Short latency and long latency auditory evoked responses in children with attention deficit disorder. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, 62:45-51, 2002.
- ROSENBERG, C.; NUDLEMAN, K.; STARR, A. Cognitive evoked potentials (P300) in early Huntington's disease. **Arch Neurol**, 42:984-7, 1985.
- ROBAEY, P.; CANSINI, S.; DUGAS, M.; RENAULT, B. A comparative study of ERPs correlates of psychometric and Piagetian intelligence measures in normal and hyperactive children. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 96:56-75, 1995.
- ROTH, W.T.; PFEFFERBAUM, A.; HORVATH, T.B.; BERGER, P.A.; KOPELL, B.S. P3 reduction in auditory evoked potentials of schizophrenics. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 49:497-505, 1980.



SANGAL, J.M.; SANGAL, R.B.; PERSKY, B. Abnormal auditory P300 topography in attention deficit disorder predicts poor response to pemoline. **Clin Electroencephalogr**, 26:204-13, 1995.

SATTERFIELD, J.H.; BRALEY, B.W. Evoked potentials and brain maturation in hyperactive and normal children. **Electroenceph clin Neurophysiol**, 43:43-51, 1977.

SATTERFIELD, J.H.; SCHELL, A.M.; NICHOLAS, T.W.; SATTERFIELD, B.T.; FREESE, T.E. Ontogeny of selective attention effects on event-related potentials in Attentional-Deficit Hyperactivity Disorder and normal boys. **Biol Psychiatry**, 28:879-903, 1990.

SATTERFIELD, J.H.; SCHELL, A.M.; BACKS, R.W. Topographic study of auditory event related potentials in normal boys and boys with attention deficit disorder with hyperactivity. **Psychophysiology**, 25:591-606, 1988.

SCHOCHAT, E.; SCHEUER, C.I.; ANDRADE, E.R. ABR and auditory P300 findings in children with ADHD. **Arq Neuropsiquiatr**, 60(3-B):742-7, 2002.

SHAYWITZ, S.E.; SHAYWITZ, B.A. Introduction to the Special Series on Attention Deficit Disorder. **J Learn Disabil**, 24(2):68-71, 1991.

SMEYERS, P. Estudios de potenciales evocados en niños com síndrome por déficit de atención e hiperactividad. **Rev Neurol**, 28 (Supl.2):S173-6, 1999.

SMITH, M.E.; HALGREN, E.; SOKOLIK, M.; BAUDENA, P.; MUSOLINO, A; LIEGEOIS-CHAUVEL, C. et al. The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 76:235-48, 1990.

SQUIRES, K.C.; DONCHIN, E.; HERNING, R.I.; MACCARTHY, G. On the influence of task relevance and stimulus probability on event-related components. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, 42:1-14, 1977.

SUTTON, S.; BRAREN, M.; ZUBIN, J. Evoked-Potential correlates of stimulus uncertainty. **Science**, 150:1187-8, 1965.

SWANSON, J.M.; SERGEANT, J.A.; TAYLOR, E.; SONUGA-BARKE, E.J.S.; JENSEN, P.S., CANTWELL, D.P. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. **Lancet**, 351: 429-33, 1998.

VERBATEN, M.N.; OVERTOOM, C.C.E.; KOELEGA, H.; SWAAB-BARNEVELD, H.; VAN DER GAAG, R.J.; YOUNG, E.S. et al. Acute challenge ERP as a prognostic of stimulant therapy outcome in attention deficit hyperactivity disorder. **Biol Psychiatry**, 37:25-33, 1995.

VERLERGER, R. Event-related potentials and cognition: A critique of the context updating hypothesis and na alternative interpretation of P3. **Behav Brain Sci**, 11:343-427, 1988.

VISIOLI-MELO, J.; ROTTA, N.T. Avaliação pelo P300 de crianças com e sem epilepsia e rendimento escolar. **Arq Neuropsiquiatr**, 58(2-B):476-84, 2000.

YAMAGUCHI, S.; KNIGHT, R.T. Anterior and posterior association cortex contributions to the somatossensory P300. **J Neurosci**, 11:2039-54, 1991.

YOUNG, E. S.; PERROS, P.; PRICE, G.W.; SADLER,T. Acute challenge ERP as a prognostic of stimulant therapy outcome in attention-deficit hyperactivity disorder. **Biol Psychiatry**, 37(1):25-33, 1995.

ZAMBELLI, A.J.; STAMM, J.S.; MAITINSKY, S.; LOISELLE, D.L. Auditory Evoked Potentials and Selective Attention in Formerly Hyperactive Adolescent Boys. **Am J Psychiatry**, 134(7):742-747, 1977.



## **8- *ANEXOS***

## ANEXO 1

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA

### FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA

Título do projeto: **Estudo do P300: Normatização para faixa etária de 7-14 anos e comparação com crianças com déficit de atenção**

#### OBJETIVO E JUSTIFICATIVA DA PESQUISA:

Eu, \_\_\_\_\_, RG: \_\_\_\_\_, responsável legal na qualidade de (pai/mãe) de \_\_\_\_\_, HC \_\_\_\_\_ entendo que fui convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa envolvendo crianças normais e crianças com dificuldade de atenção. O objetivo geral do estudo é verificar os valores do exame para indivíduos normais e comparar estes valores com os das crianças com dificuldade de atenção.

#### PROCEDIMENTO

Eu entendo que se concordar em participar do estudo, os pesquisadores participantes poderão fazer perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e escolares.

Fui informado(a) que o estudo do Potencial Evocado P300 consiste na colocação de 5 eletrodos (fios) grudados com pasta em couro cabeludo, sem perfuração da pele e na colocação de um fone de ouvido onde ouvirei barulhos semelhantes a “clics” com volume de média intensidade (80dB).

Fui informado que o exame não envolve colocação de agulhas ou qualquer procedimento que possa causar dor ou qualquer lesão do organismo.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA

## **FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA**

### **VANTAGENS**

Eu entendo que meu filho(a) não obterá qualquer vantagem imediata com a participação neste estudo. Contudo, os resultados desta pesquisa podem oferecer aos indivíduos com deficiência de atenção uma melhor avaliação do diagnóstico e seguimento.

### **RISCO E DESCONFORTO**

Em relação ao exame não há risco de lesão porém poderá haver o desconforto produzido pelo barulho produzido pelo fone de ouvido, que durará, em média, 4 minutos.

### **SIGILO**

Eu entendo que todas as informações médicas decorrentes deste projeto de pesquisa farão parte do meu prontuário médico e regulamentos do HC-UNICAMP referentes ao sigilo de informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado, portanto minha identidade será preservada.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA

## **FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA**

### **FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL**

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento á Dra. Isabel Cristina dos Santos pelo telefone (0XX19) 3788-7469. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações contactar a secretaria da comissão de Ética de Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP, TEL: (0xx19) 37887232.

### **RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO**

Eu entendo que a participação no estudo é voluntária e que posso recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação a qualquer momento, sem comprometer os cuidados que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC-UNICAMP.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA

## **FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA**

Título do projeto: **Estudo do P300: Normatização para faixa etária de 7-14 anos e comparação com crianças com déficit de atenção**

Investigador principal: Isabel Cristina dos Santos

Orientadora da pesquisa: Profa. Dra. Elizabeth M. A.B. Quagliato

Eu confirmo que a Dra Isabel Cristina dos Santos me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais meu filho(a) será submetido e os riscos, desconfortos e possíveis vantagens advindas deste projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar deste estudo.

\_\_\_\_\_ (data)

\_\_\_\_\_  
(Nome do participante)

\_\_\_\_\_  
(Nome do responsável)

\_\_\_\_\_

(Assinatura do responsável)

---

(Nome da testemunha)

---

(Assinatura da testemunha)

## RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR

Eu expliquei a \_\_\_\_\_ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao paciente ou responsável.

\_\_\_\_\_(data)

---

Nome do pesquisador ou associado

---

Assinatura do pesquisador ou associado



## ANEXO 2

### Dados referentes ao grupo-controle

Iniciais	exame	sexo	Idade (anos)	FzP3lat (ms)	CzP3lat (ms)	FzP3ampl (μV)	CzP3ampl (μV)
LRB	7519	m	10	314	314	11,4	11,5
JVPS	7520	m	7	322	322	12,3	12,7
VRPN	7521	m	8	380	380	10,8	23,6
*MML	7522	m	8	588	522	1,15	5,16
BRB	7523	m	8	382	392	14,8	14,8
AFG	7524	m	7	342	342	11,6	7,45
TB	7525	m	7	328	326	16,2	22,7
JMM	7526	f	8	368	390	6,07	4,09
CMM	7527	f	7	364	372	13,1	24,5
KMO	7528	f	9	340	340	15,2	21,3
RDF	7529	f	7	364	364	2,16	2,16
GQI	7530	m	8	364	364	2,66	3,15
GVC	7531	m	8	276	274	20,3	21,1
ICSP	7532	f	9	378	378	3,83	2,73
BCG	7533	f	10	320	316	15,2	25,7
MM	7534	m	9	362	362	2,78	2,78
DSN	7535	m	9	450	456	7.50	10.6
PS	7536	m	8	298	282	5.89	10.4
TS	7537	m	10	274	286	24,8	32,3
JALR	7539	m	11	310	304	2.50	0.34
HMCM	7540	f	13	314	298	8.31	14.4
KM	7541	m	11	366	366	21.5	10.8
VCC	7542	f	12	496	492	7.06	14.3

TA	7543	f	11	326	314	9.97	3.83
TM	7544	f	13	304	304	24.6	28.2
NM	7545	f	11	314	314	16.7	16.8
**MT	7546	m	14	340	340	10.9	9.32
AGT	7547	f	12	304	300	13.2	13.6
AP	7548	m	13	290	278	6.07	9.82
RP	7549	f	12	344	344	5.89	8.65
IHFS	7550	m	13	318	316	13.1	17.1
JPV	7551	m	12	336	316	1.82	9.82
KB	7552	m	12	258	254	9.58	13.8
LSG	7553	m	12	262	252	11.1	12.7
MS	7554	m	14	296	301	7.84	8.85
TL	7555	f	14	306	312	12.9	14.8
CO	7556	f	10	336	342	6.07	4.05
TAD	7557	f	13	252	252	2.81	18.5
VB	7558	m	14	362	352	6.07	11.3
TAV	7559	m	11	302	276	22.2	30.4
TV	7560	f	13	372	372	0.49	5.49
MAC	7561	f	11	362	362	9.90	11.0
AC	7562	f	13	306	312	11.9	7.99
FB	7572	M	14	298	300	12.4	13.6
RA	7573	F	14	328	331	8.84	9.85
KCM	7574	F	14	302	302	10.3	11.3
PCO	7575	M	14	314	316	9.82	9.06
MRC	7576	M	14	296	298	6.54	7.24

f = feminino; m = masculino

FzP3Lat = Latência do P3 em Fz, CzP3Lat = Latência do P3 em Cz, FzP3Ampl = Amplitude do P3 em Fz;  
CzP3Ampl = amplitude do P3 em Cz.

\* excluído por febre

\*\*excluído por relato de traumatismo crânio-encefálico leve

### ANEXO 3

#### Dados referentes aos pacientes com Dificuldade de Aprendizagem

Iniciais	exame	sexo	Idade (anos)	FzP3Llat (ms)	CzP3Lat (ms)	FzP3Ampl ( $\mu$ V)	Cz-P3 ( $\mu$ V)	Ampl
AON	6852/23	M	11	348	326	14.9	13.7	
JEN	6913/25	F	14	354	358	4.51	19.6	
GCM	6870/23	M	7	416	412	7.84	20.0	
JAG	6924/26	M	9	404	404	4.14	4.14	
DM	6957/27	M	9	338	324	3.49	6.82	
BCSS	6954/27	M	10	456	438	9.22	22.1	
REM	6959/27	M	13	354	340	4.82	11.7	
EAC	6976/28	F	11	320	320	1.67	5.57	
CWSJ	6975/28	M	13	292	292	0.83	1.90	
RMF	6978/28	M	9	422	428	7.58	3.49	
FJF	6977/28	M	10	348	354	19.5	26.1	
ECB	7052/31	F	9	298	300	17.3	31.4	
RSC	7044/30	M	8	366	380	0.42	4.06	
ABAP	7043/30	M	10	346	348	18.4	21.9	
DDB	7038/30	M	12	258	270	6.67	0.99	
CAG	7041/30	F	14	448	448	5.99	8.41	
ACPV	7110/33	F	12	522	522	6.74	11.4	
SA	7107/33	F	13	420	420	0.10	2.99	
RMO	7192/35	M	11	442	442	9.40	5.91	
TAF	7194/35	F	12	382	382	1.93	1.67	
FVSS	7433/42	M	8	520	530	1.74	4.32	
GJFR	7431/42	M	7	346	372	9.48	19.9	
GFR	7432/42	M	8	532	530	12.5	8.07	
AGJ	7042B	M	9	282	296	0.91	12.5	

M = masculino; F = feminino

FzP3Lat = Latência do P3 em Fz; CzP3Lat = Latência do P3 em Cz; FzP3Ampl = Amplitude do P3 em Fz;  
CzP3Ampl = Amplitude do P3 em Cz

## ANEXO 4

### Dados referentes ao grupo com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade

Iniciais	exame	sexo	Idade (anos)	FzP3Lat (ms)	CzP3Lat (ms)	FzP3Ampl ( $\mu$ V)	Cz-P3Ampl ( $\mu$ V)
PCH	6805/21	F	9	382	378	1.09	1.98
AGZ	6812/21	M	12	310	312	14.3	11.5
ALS	6811/21	M	7	348	344	6.61	4.82
LCG	6829/22	M	14	382	384	28.4	28.4
RAFO	6849/23	M	11	324	340	2.71	24.4
ARC	6911/25	M	7	368	372	0.13	2.24
RASA	6944/26	M	7	398	400	8.67	13.1
HME	6945/26	M	7	526	526	4.17	6.35
VHPF	6958/27	M	12	270	292	6.33	4.24
JMS	6952/27	F	10	404	402	8.57	10.5
BJD	6953/27	M	7	502	502	4.40	5.65
RRK	6822/22	M	10	330	332	18.5	6.41
RSC	7051/31	M	12	326	324	10.2	42.7
DJJ	7039/30	M	7	536	500	0.49	7.42
AAA	7045/30	M	9	316	322	10.9	17.8
ABGJ	7042/30	M	9	282	296	0.91	12.5
MMP	7040/30	F	8	342	342	16.7	21.4
BAS	7112/33	M	9	374	342	2.53	2.94
FTSS	7108/33	M	9	346	346	15.1	7.32
KPVH	7191/35	M	7	520	520	7.66	8.57
ALDS	7195/35	M	7	384	384	17.1	19.9
WM	7394/41	M	9	428	428	7.68	16.9
DCC	7385/41	F	10	488	488	2.92	7.40

TSS	7395/41	M	13	312	312	3.65	0.83
RAR	7396/41	M	10	348	348	12.4	19.7
WJP	7533B	M	10	350	298	0.96	2.53
DSP	7538	M	8	320	312	6.41	5.05
TSP	7537	M	10	284	286	32.0	32.3
LFS	7534B	M	7	382	380	3.83	3.33
TAB	7334/39	M	7	462	462	9.97	22.7
DMA	7563	M	7	416	416	17.7	2.1
#MGSS	7564	M	8				
AVDG	7566	M	7	534	528	14.3	13.9
NRS	7567	M	9	426	422	5.57	9.32
ICSG	7568	M	9	332	334	7.66	7.89
JHS	7570	M	11	380	380	8.46	5.31
VLS	7571	M	8	474	474	20.5	14.0

M = Masculino; F = Feminino; FzP3Lat = Latência do P3 em Fz; CzP3Lat = Latência do P3 em Cz;  
FzP3Ampl = Amplitude do P3 em Fz; CzP3Ampl = Amplitude do P3 em Cz

# excluído por ausência de colaboração

## ANEXO 5

### Subgrupo: Transtorno de Déficit de atenção/Hiperatividade

#### Tipo Predominantemente Hiperativo

Iniciais	exame	sexo	Idade (anos)	FzP3lat (ms)	CzP3Lat (ms)	FzP3Ampl ( $\mu$ V)	CzP3Ampl ( $\mu$ V)
ALS	6811/21	M	7	348	344	6.61	4.82
HME	6945/26	M	7	526	526	4.17	6.35
DJJ	7039/30	M	7	536	500	0.49	7.42
KPVH	7191/35	M	7	520	520	7.66	8.57
ALDS	7195/35	M	7	384	384	17.1	19.9
TSS	7395/41	M	13	312	312	3.65	0.83
TSP	7537	M	10	284	286	32.0	32.3
DMA	7563	M	7	416	416	17.7	2.1
#MGSS	7564	M	8				
ICSG	7568	M	9	332	334	7.66	7.89
VLS	7571	M	8	474	474	20.5	14.0

# não colaborou com a realização do exame

## ANEXO 6

**Tabela dos valores de resíduo e intervalos de confiança para latência do P3 em Fz calculados em referência à curva de regressão do grupo-controle**

Exame	Idade	Valor encontrado	Valor Predito	resíduo	I.C. (inf)	95% I.C. (sup)
		FzP3lat	PFzP3lat	RFzP3lat	ICI	ICS
7520	7	322,00	354,13	-32,13	262,08	446,17
7524	7	342,00	354,13	-12,13	262,08	446,17
7525	7	328,00	354,13	-26,13	262,08	446,17
7527	7	364,00	354,13	9,86	262,08	446,17
7529	7	364,00	354,13	9,86	262,08	446,17
7521	8	380,00	348,00	31,99	257,07	438,93
7523	8	382,00	348,00	33,99	257,07	438,93
7526	8	368,00	348,00	19,99	257,07	438,93
7530	8	364,00	348,00	15,99	257,07	438,93
7531	8	276,00	348,00	-72,00	257,07	438,93
7536	8	298,00	348,00	-50,00	257,07	438,93
7528	9	340,00	341,88	-1,88	251,74	432,02
7532	9	378,00	341,88	36,11	251,74	432,02
7534	9	362,00	341,88	20,11	251,74	432,02
7535	9	450,00	341,88	108,11	251,74	432,02
7519	10	314,00	335,75	-21,75	246,08	425,43
7533	10	320,00	335,75	-15,75	246,08	425,43
7537	10	274,00	335,75	-61,75	246,08	425,43
7556	10	336,00	335,75	0,24	246,08	425,43
7539	11	310,00	329,63	-19,63	240,08	419,18
7541	11	366,00	329,63	36,36	240,08	419,18

7543	11	326,00	329,63	-3,63	240,08	419,18
7545	11	314,00	329,63	-15,63	240,08	419,18
7559	11	302,00	329,63	-27,63	240,08	419,18
7561	11	362,00	329,63	32,36	240,08	419,18
7542	12	496,00	323,51	172,48	233,74	413,27
7547	12	304,00	323,51	-19,51	233,74	413,27
7549	12	344,00	323,51	20,48	233,74	413,27
7551	12	336,00	323,51	12,48	233,74	413,27
7552	12	258,00	323,51	-65,51	233,74	413,27
7553	12	262,00	323,51	-61,51	233,74	413,27
7540	13	314,00	317,38	-3,38	227,07	407,70
7544	13	304,00	317,38	-13,38	227,07	407,70
7548	13	290,00	317,38	-27,38	227,07	407,70
7550	13	318,00	317,38	0,61	227,07	407,70
7557	13	252,00	317,38	-65,38	227,07	407,70
7560	13	372,00	317,38	54,61	227,07	407,70
7562	13	306,00	317,38	-11,38	227,07	407,70
7554	14	296,00	311,26	-15,26	220,07	402,45
7555	14	306,00	311,26	-5,26	220,07	402,45
7558	14	362,00	311,26	50,73	220,07	402,45
7572	14	298,00	311,26	-13,26	220,07	402,45
7573	14	328,00	311,26	16,73	220,07	402,45
7574	14	302,00	311,26	-9,26	220,07	402,45
7575	14	314,00	311,26	2,73	220,07	402,45
7576	14	296,00	311,26	-15,26	220,07	402,45

FzP3lat = latência do P3 em Fz; PFzP3lat = Valor predito pela curva de regressão para latência do P3 em Fz;  
RFzP3lat = Resíduo (diferença entre o valor predito e o valor encontrado para latência do P3 em Fz), ICI =  
Intervalo de Confiança limite inferior; ICS = Intervalo de Confiança limite Superior



## ANEXO 7

**Tabela dos valores de resíduo e intervalos de confiança para latência do P3 em Cz calculados em referência à curva de regressão do grupo-controle**

Exame	Idade (anos)	Valor encontrado	Valor Predito	resíduo	I.C. 95% (inferior)	I.C. 95% (superior)
		CzP3lat(ms)	PCzP3lat(ms)	RCzP3lat(ms)	ICI	ICS
7520	7	322,00	355,19	-33,19	258,99	451,38
7524	7	342,00	355,19	-13,19	258,99	451,38
7525	7	326,00	355,19	-29,19	258,99	451,38
7527	7	372,00	355,19	16,80	258,99	451,38
7529	7	364,00	355,19	8,80	258,99	451,38
7521	8	380,00	348,46	31,53	253,43	443,50
7523	8	392,00	348,46	43,53	253,43	443,50
7526	8	390,00	348,46	41,53	253,43	443,50
7530	8	364,00	348,46	15,53	253,43	443,50
7531	8	274,00	348,46	-74,46	253,43	443,50
7536	8	282,00	348,46	-66,46	253,43	443,50
7528	9	340,00	341,74	-1,74	247,54	435,94
7532	9	378,00	341,74	36,25	247,54	435,94
7534	9	362,00	341,74	20,25	247,54	435,94
7535	9	456,00	341,74	114,25	247,54	435,94
7519	10	314,00	335,02	-21,02	241,29	428,74
7533	10	316,00	335,02	-19,02	241,29	428,74
7537	10	286,00	335,02	-49,02	241,29	428,74
7556	10	342,00	335,02	6,97	241,29	428,74
7539	11	304,00	328,29	-24,29	234,70	421,88
7541	11	366,00	328,29	37,70	234,70	421,88

7543	11	314,00	328,29	-14,29	234,70	421,88
7545	11	314,00	328,29	-14,29	234,70	421,88
7559	11	276,00	328,29	-52,29	234,70	421,88
7561	11	362,00	328,29	33,70	234,70	421,88
7542	12	492,00	321,57	170,42	227,75	415,38
7547	12	300,00	321,57	-21,57	227,75	415,38
7549	12	344,00	321,57	22,42	227,75	415,38
7551	12	316,00	321,57	-5,57	227,75	415,38
7552	12	254,00	321,57	-67,57	227,75	415,38
7553	12	252,00	321,57	-69,57	227,75	415,38
7540	13	298,00	314,84	-16,84	220,46	409,23
7544	13	304,00	314,84	-10,84	220,46	409,23
7548	13	278,00	314,84	-36,84	220,46	409,23
7550	13	318,00	314,84	3,15	220,46	409,23
7557	13	252,00	314,84	-62,84	220,46	409,23
7560	13	372,00	314,84	57,15	220,46	409,23
7562	13	312,00	314,84	-2,84	220,46	409,23
7554	14	301,00	308,12	-7,12	212,82	403,42
7555	14	312,00	308,12	3,87	212,82	403,42
7558	14	352,00	308,12	43,87	212,82	403,42
7572	14	300,00	308,12	-8,12	212,82	403,42
7573	14	331,00	308,12	22,87	212,82	403,42
7574	14	302,00	308,12	-6,12	212,82	403,42
7575	14	316,00	308,12	7,87	212,82	403,42
7576	14	298,00	308,12	-10,12	212,82	403,42

CzP3lat = latência do P3 em Cz; PCzP3lat = Valor predito pela curva de regressão para latência do P3 em Cz;  
RCzP3lat = Resíduo (diferença entre o valor predito e o valor encontrado para latência do P3 em Cz), ICI =  
Intervalo de Confiança limite inferior; ICS = Intervalo de Confiança limite Superior